



Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN - Définition de nouveaux outils théoriques d'étude de la réactivité chimique

Vanessa Labet

► To cite this version:

Vanessa Labet. Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN - Définition de nouveaux outils théoriques d'étude de la réactivité chimique. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT: . tel-00417327

HAL Id: tel-00417327

<https://theses.hal.science/tel-00417327>

Submitted on 15 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE
Présentée par

Vanessa LABET

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université Joseph Fourier - Grenoble I

Ecole Doctorale Chimie et Sciences du Vivant
Spécialité Chimie Physique

**Etude Théorique de Quelques Aspects
de la Réactivité des Bases de l'ADN**

*Définition de nouveaux outils théoriques
d'étude de la réactivité chimique*

Date de soutenance : 8 septembre 2009

Composition du jury:

Pr. Vincenzo BARONE	Scuola Normale Superiore di Pisa (Pise, Italie)
Pr. Henry CHERMETTE	Université Claude Bernard (Lyon, France)
Pr. Leif A. ERIKSSON	Örebro University (Örebro, Suède)
Pr. Paul GEERLINGS	Vrije Universiteit Brussel (Bruxelles, Belgique)
Pr. André GRAND	Université Joseph Fourier (Grenoble, France)
Pr. Alejandro TORO-LABBE	Pontificia Universidad Católica de Chile (Santiago, Chili)

Thèse préparée au sein de :
Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques
SCIB UMR-E n°3 (CEA Grenoble – UJF – CNRS)

Sous la direction de :
Pr. André GRAND

Titre

Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN – Définition de Nouveaux Outils Théoriques d'Étude de la Réactivité Chimique.

Résumé

Dans ce travail, trois types de lésions des bases de l'ADN ont été étudiés d'un point de vue théorique à l'aide de méthodes de chimie quantique basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité : la désamination spontanée de la cytosine et de ses dérivés, la formation de lésions tandem induites par des radicaux hydroxyles en milieu anaérobie et la formation de dimères de bases pyrimidiques suite à une exposition à un rayonnement ultraviolet. L'utilisation complémentaire de méthodes quantitatives statiques permettant d'explorer en partie les surfaces d'énergie potentielle associées à une réaction chimique et de la « DFT conceptuelle » ont permis d'obtenir des renseignements quant aux mécanismes réactionnels mis en jeu et de rationaliser des différences de réactivité entre bases nucléiques vis-à-vis de la formation d'un même type de lésion.

Parallèlement à ces études, une réflexion a été menée concernant le concept de mécanisme concerté asynchrone, en particulier en termes de sens physique de l'état de transition, de respect du principe de dureté maximum, et de détermination du nombre de processus primitifs impliqués. Enfin, un nouvel indice de réactivité locale a été développé, pertinent pour décrire la réactivité de systèmes moléculaires dans un état excité.

Mots-clés

DFT, DFT conceptuelle, ADN, réactivité chimique, bases nucléiques, désamination, cytosine, lésions tandem, dimères de bases pyrimidiques, mécanismes concertés asynchrones, état excité

Title

Theoretical Study of Some Aspects of the Nucleobases Reactivity – Definition of New Theoretical Tools for the Study of Chemical Reactivity.

Abstract

In this work, three kinds of nucleobase damages were studied from a theoretical point of view with quantum chemistry methods based on the density-functional theory: the spontaneous deamination of cytosine and its derivatives, the formation of tandem lesion induced by hydroxyle radicals in anaerobic medium and the formation of pyrimidic dimers under exposition to an UV radiation. The complementary use of quantitative static methods allowing the exploration of the potential energy surface of a chemical reaction, and of “conceptual DFT” principles, leads to information concerning the mechanisms involved and to the rationalisation of the differences in the nucleobases reactivity towards the formation of a same kind of damage.

At the same time, a reflexion was undertaken on the asynchronous concerted mechanism concept, in terms of physical meaning of the transition state, respect of the Maximum Hardness Principle, and determination of the number of primitive processes involved. Finally, a new local reactivity index was developed, relevant to understand the reactivity of a molecular system in an excited state.

Keywords

DFT, conceptual DFT, DNA, chemical reactivity, nucleobases, deamination, cytosine, tandem lesions, pyrimidic dimers, asynchronous concerted mechanism, excited state

“Contrary to what is sometimes supposed, the theoretical chemist is not a mathematician, thinking mathematically, but a chemist, thinking chemically.”

C.A. Coulson, Préface à la 1ère édition de *Valence*, 1951

J'aimerais remercier ici mon directeur de thèse, André Grand, qui a accepté de diriger ce travail pendant trois ans. Il a su se montrer présent tout en me laissant une certaine liberté dans les orientations que j'ai souhaité donner à mes travaux. Il s'est toujours senti très concerné par le bon déroulement de ce travail et je l'en remercie.

Je tiens également à remercier très sincèrement Christophe Morell, pour m'avoir fait découvrir la DFT conceptuelle et pour toutes les discussions passionnantes que nous avons pu avoir sur la réactivité chimique. Ces dernières ont indéniablement contribué à améliorer mon travail.

J'adresse également mes vifs remerciements à Vincenzo Barone, Henry Chermette, Leif Eriksson, Paul Geerlings et Alejandro Toro-Labbé qui ont accepté de juger ce travail. J'aimerais remercier plus particulièrement Leif Eriksson et Alejandro Toro-Labbé pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux.

Je voudrais également remercier Pascale Maldivi, directrice du Service de Chimie Inorganique et Biologique (SCIB), pour m'avoir accueillie dans son service. Merci également à tous les permanents du Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques (LAN), et en particulier à Thierry Douki, Jean Cadet et Jean-Luc Ravanat pour s'être toujours montrés très disponibles pour répondre à mes questions naïves sur l'ADN.

Je remercie aussi l'ensemble des membres du LAN. Leur constante bonne humeur aux pauses-café, et en particulier celle d'Anne, a contribué à faire de ces trois années un moment agréable.

Merci également à Zohra pour son grand souci des thésards du SCIB, à Greg pour les discussions dans les couloirs, et à tous les membres du SCIB, dont je ne peux pas citer tous les noms ici, et qui ont toujours fait preuve de beaucoup de gentillesse à mon égard.

Merci enfin à mes amis, en particulier Maël et Duygu, ainsi qu'à ma famille, qui m'ont beaucoup encouragée.

Table des Matières

TABLE DES MATIERES	9
INTRODUCTION GENERALE	15
PREMIERE PARTIE : DE LA POSITION DU PROBLEME AUX METHODES POUR LE TRAITER	19
CHAPITRE 1 LES LESIONS DE L'ADN.....	21
<i>Introduction</i>	21
<i>1.1. Structure primaire de l'ADN</i>	22
1.1.1. Bases	22
1.1.2. Nucléosides	24
1.1.3. Nucléotides	25
1.1.4. Polynucléotides	25
<i>1.2. Structure secondaire de l'ADN</i>	26
1.2.1. Règles de Chargaff.....	26
1.2.2. Double hélice.....	26
<i>1.3. Les lésions de l'ADN</i>	28
1.3.1. Désamination de la cytosine	28
1.3.2. Formation de lésions tandem induites par un rayonnement ionisant	30
1.3.3. Dimères de bases pyrimidiques	32
<i>Conclusion</i>	35
<i>Références</i>	37
CHAPITRE 2 CINETIQUE CHIMIQUE.....	41
<i>Introduction</i>	41
<i>2.1. Vitesse d'une réaction chimique</i>	41
2.1.1. Loi de vitesse d'une réaction élémentaire.....	42
2.1.2. Loi de vitesse d'une réaction complexe	42
2.1.2.1. Etape cinétiquement déterminante	42
2.1.2.2. Loi empirique d'Arrhénius.....	43
<i>2.2. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique</i>	43
2.2.1. Coordonnées internes.....	44

2.2.2. Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle	44
2.2.3. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction	44
2.2.4. Etat de transition	45
<i>2.3. Exploitation de la surface d'énergie potentielle</i>	<i>46</i>
2.3.1. Théorie de l'état de transition	46
2.3.2. Postulat de Hammond	48
<i>Conclusion</i>	<i>49</i>
<i>Références.....</i>	<i>51</i>
CHAPITRE 3 METHODES DE CHIMIE QUANTIQUE.....	53
<i>Introduction.....</i>	<i>53</i>
<i>3.1. Construction de la surface d'énergie potentielle.....</i>	<i>53</i>
3.1.1. A partir de méthodes basées sur la fonction d'onde.....	54
3.1.1.1 Equation de Schrödinger.....	54
3.1.1.2. Du problème moléculaire au problème électronique	55
3.1.1.3. Méthode Hartree-Fock.....	58
3.1.1.4. Un mot sur les méthodes post-Hartree-Fock	66
3.1.2. A partir de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	68
3.1.2.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn	69
3.1.2.2. L'approche Kohn-Sham.....	72
3.1.2.3. Approximations du potentiel d'échange-corrélation	75
3.1.3. Cas des surfaces d'énergie potentielle excitées.....	78
3.1.3.1. Traitement par des méthodes basées sur la fonction d'onde	79
3.1.3.2. Traitement par des méthodes basées sur la DFT	79
<i>3.2. Exploitation de la surface d'énergie potentielle</i>	<i>79</i>
3.2.1. Identification des points stationnaires.....	80
3.2.2. Paramètres thermodynamiques	81
3.2.3. Chemins de réaction.....	82
<i>3.3. Traitement de la solvation</i>	<i>83</i>
3.3.1. Généralités sur les modèles de solvation par un continuum diélectrique.....	84
3.3.2. Quelques modèles particuliers	84
3.3.2.1. Les méthodes de Poisson-Boltzmann	84
3.3.2.2. Les modèles de Born, Onsager et Kirkwood	85
3.3.2.3. Les modèles SCRF.....	85
<i>Conclusion</i>	<i>86</i>
<i>Références.....</i>	<i>89</i>
CHAPITRE 4 MODELES ET INDICES DE REACTIVITE CHIMIQUE	95
<i>Introduction.....</i>	<i>95</i>
<i>4.1. Des modèles empiriques de la réactivité chimique.....</i>	<i>96</i>

4.1.1. Le choix du meilleur partenaire chimique ou le principe HSAB.....	96
4.1.2. Le choix du meilleur site d'attaque ou la régiosélectivité	96
4.1.3. Le choix de la meilleure approche ou la stéréosélectivité.....	97
<i>4.2. Un modèle théorique de la réactivité chimique basé sur la théorie des orbitales moléculaires</i>	<i>97</i>
4.2.1. Théorie des orbitales frontières	97
4.2.1.1. Les électrons frontaliers	97
4.2.1.2. La densité électronique frontière : un indice de régiosélectivité	98
4.2.2. La généralisation de Klopman et Salem	99
4.2.2.1. Equation de Klopman-Salem	99
4.2.2.2. L'énergie des orbitales frontières : un indice du contrôle de la réaction	101
4.2.2.3. Les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières : un indice de régiosélectivité	102
4.2.2.4. La phase des orbitales frontières : un indice de stéréosélectivité	102
<i>4.3. Un modèle théorique de la réactivité chimique basé sur la Théorie de la fonctionnelle de la densité</i>	<i>103</i>
4.3.1. Différents ensembles de représentation	103
4.3.2. Réponse à une perturbation	105
4.3.2.1. Descripteurs de réactivité	106
4.3.2.2. Problèmes de la dérivabilité par rapport à N.....	109
4.3.2.3. Descripteurs globaux, locaux et non-locaux.....	111
4.3.2.4. Sens physique	112
4.3.3. La DFT conceptuelle et la sélectivité chimique.....	117
4.3.3.1. La DFT conceptuelle et le principe HSAB.....	117
4.3.3.2. La DFT conceptuelle et la régiosélectivité	119
4.3.3.3. La DFT conceptuelle et la stéréosélectivité.....	122
4.3.4. Autres indices de réactivité : nucléophilie / électrophilie	124
4.3.4.1. Réactivité globale	124
4.3.4.2. Réactivité locale	126
4.3.5. Evaluation des indices de réactivité.....	127
4.3.5.1. Indices globaux.....	127
4.3.5.2. Indices locaux.....	128
4.3.6. Profils de réaction.....	129
4.3.6.1. Principes de réactivité.....	129
4.3.6.2. La force de réaction.....	130
<i>Conclusion</i>	<i>132</i>
<i>Références.....</i>	<i>135</i>

DEUXIEME PARTIE : DE L'ETUDE DU MECANISME DE DESAMINATION DE LA CYTOSINE A L'ETUDE DU SENS PHYSIQUE DE L'ETAT DE TRANSITION D'UN MECANISME CONCERTÉ ASYNCHRONE	143
CHAPITRE 5 ETUDE MECANISTIQUE DE LA DESAMINATION SPONTANEE DE LA CYTOSINE ET DE SES DERIVES...	145
<i>Introduction.....</i>	<i>145</i>
5.1. Démarche.....	147
5.2. Proposition d'un mécanisme réactionnel pour l'hydrolyse de la cytosine : implication d'une addition nucléophile assistée	148
5.2.1. A pH neutre	148
5.2.1.1. Mécanisme réactionnel étudié	149
5.2.1.2. Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation	150
5.2.1.3. Evolution de la géométrie et de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel	151
5.2.1.4. Etude détaillée de l'addition nucléophile assistée.....	154
5.2.2 A pH acide	158
5.2.2.1. Mécanisme réactionnel étudié	158
5.2.2.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel	159
5.2.2.3. Etude détaillée de l'addition nucléophile assistée.....	161
5.2.2.4. Rationalisation de la différence de réactivité entre cytosine neutre et cytosine protonée	163
5.2.3 Dans de l'ADN double brin.....	166
5.3. Influence de modifications structurales sur la réactivité.....	166
5.3.1. Méthylation en C5.....	166
5.3.1.1. Mécanisme réactionnel étudié	166
5.3.1.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel	167
5.3.1.3. Comparaison des états de transition TS1 et 5mTS1	168
5.3.1.4. Indices de réactivité	170
5.3.2. Saturation de la double liaison C5-C6	172
5.3.2.1. Mécanisme réactionnel étudié	172
5.3.2.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel	174
5.3.2.2. Comparaison des états de transition dhTS1 et TS1	175
5.3.2.3. Indices de réactivité	175
<i>Conclusion</i>	<i>178</i>
<i>Références.....</i>	<i>181</i>
CHAPITRE 6 ETUDE THEORIQUE DES MECANISMES CONCERTES ASYNCHRONES.....	185
<i>Introduction.....</i>	<i>185</i>
6.1. Profils de réaction de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre.....	186
6.1.1. Analyse du profil des paramètres structuraux et électroniques.....	188

6.1.2. Analyse du profil de potentiel chimique	193
6.1.3. Analyse du profil de dureté chimique	194
6.1.4. Analyse du profil d'indice global d'électrophilie	195
<i>6.2. Eléments théoriques pour la décomposition d'une étape élémentaire en plusieurs processus plus simples.....</i>	<i>196</i>
6.2.1. Modélisation d'un processus primitif.....	196
6.2.1.1. Profil d'énergie potentielle	196
6.2.1.2. Profil de force de réaction.....	198
6.2.1.3. Extrema du profil de force de réaction	198
6.2.2. Modélisation de la simultanéité de deux processus primitifs.....	199
6.2.3. Principes de réactivité dans le cas d'un mécanisme concerté asynchrone	204
<i>6.3. Application à l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre.....</i>	<i>206</i>
6.3.1. Une méthode pour identifier le nombre de processus primitifs d'un mécanisme concerté asynchrone .	207
6.3.2. Identification des processus correspondant à une attaque électrophile ou nucléophile	209
6.3.3. Conséquences quant au Principes de Dureté Maximum et d'Electrophilie Minimum.....	210
<i>Conclusion</i>	<i>212</i>
<i>Références.....</i>	<i>215</i>

TROISIEME PARTIE : ETUDE DE LA FORMATION DE LESIONS TANDEM IMPLIQUANT UNE BASE PURIQUE : UN NOUVEAU SUCCES DU DESCRIPTEUR DUAL 217

CHAPITRE 7 DIFFERENCE DE REACTIVITE DES BASES PURIQUES VIS-A-VIS DE LA FORMATION DE LESIONS TANDEM INDUITES PAR DES RADICAUX LIBRES	219
<i>Introduction.....</i>	<i>219</i>
<i>7.1. Démarche.....</i>	<i>221</i>
<i>7.2. Etude théorique de la formation des lésions tandem G^AT et T^AG</i>	<i>228</i>
7.2.1. Schéma réactionnel	228
7.2.2. Méthode de modélisation	229
7.2.3. Evolution de l'énergie, de la géométrie et de la densité de spin	230
7.2.3.1. Les réactifs radicalaires R_GT et R_TG	235
7.2.3.2. L'addition radicalaire en C8 de la guanine	236
7.2.3.3. Le départ de H8	237
7.2.3.4. Etape déterminante pour la différence de réactivité entre adénine et guanine.....	238
7.2.3.5. Nature électrophile ou nucléophile de l'attaque radicalaire.....	238
<i>7.3. Rationalisation de la différence de réactivité guanine/adénine</i>	<i>240</i>
<i>Conclusion</i>	<i>241</i>
<i>Références.....</i>	<i>243</i>

QUATRIEME PARTIE : DE L'ETUDE DE LA FORMATION PHOTOCHEMIE DE DIMERES DE BASES PYRIMIDIQUES A LA PROPOSITION D'UN DESCRIPTEUR DE REACTIVITE LOCALE POUR LES ETATS EXCITES.....	245
CHAPITRE 8 ETUDE MECANISTIQUE DE LA FORMATION DU PHOTOPRODUIT (6-4) IMPLIQUANT DEUX THYMINES ADJACENTES	247
<i>Introduction.....</i>	247
<i>8.1 Démarche.....</i>	250
8.1.1. Choix de la TDDFT.....	250
8.1.2. Choix de la fonctionnelle et de la base	251
<i>8.2 Etude mécanistique</i>	252
8.2.1 Chemin de réaction à l'état fondamental	252
8.2.1.1 Géométries et énergies	253
8.2.1.2. Intervention d'une molécule d'eau pour faciliter le transfert intramoléculaire de proton	257
8.2.2 Chemin de réaction à l'état excité.....	260
8.2.2.1. Identification de l'excitation mise en jeu	260
8.2.2.2. Profil d'énergie potentielle à l'état excité.....	263
<i>8.3. Une méthode alternative pour calculer le profil d'énergie potentielle à l'état excité.....</i>	266
<i>Conclusion</i>	269
<i>Références.....</i>	271
CHAPITRE 9 DEFINITION ET EXPLOITATION D'UN DESCRIPTEUR LOCAL DE REACTIVITE PERTINENT POUR DECRIRE LA REACTIVITE DES PREMIERS ETATS EXCITES	273
<i>Introduction.....</i>	273
<i>9.1. Modèle théorique</i>	274
9.1.1. Différences entre état fondamental et états excités.....	274
9.1.2. Définition d'un potentiel chimique local comme descripteur de réactivité des états excités	277
9.1.3. Evaluation de ce potentiel chimique local.....	279
9.1.4. Cas du premier état excité : le potentiel dual.....	280
<i>9.2. Application au cas de la formation des dimères de bases pyrimidiques.....</i>	283
9.2.1. Méthodes de calcul	283
9.2.2. Nature électrophile ou nucléophile des sites réactionnels.....	283
9.2.3. Interactions primaires	285
9.2.4. Interactions secondaires	287
<i>Conclusion</i>	289
<i>Références.....</i>	291
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	295

Introduction générale

Ce travail, réalisé au sein de l'équipe « Lésions des Acides Nucléiques » du Service de Chimie Inorganique et Biologique, s'inscrit dans l'axe de recherche « élucidation des mécanismes de formation des lésions des acides nucléiques ». Il s'agit là de comprendre de façon approfondie la chimie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) car l'intégrité de cette molécule constitue la condition nécessaire à la conservation de l'information génétique chez tous les êtres vivants. Au cours de ce travail, notre intérêt s'est porté plus particulièrement sur des lésions de l'ADN pour lesquelles les différentes bases nucléiques montrent des différences de réactivité. L'objectif est donc double : il s'agit d'une part de comprendre les mécanismes réactionnels impliqués dans la formation des lésions étudiées et d'autre part de rationaliser les différences de réactivité observées expérimentalement.

La grande taille d'une molécule d'ADN et la complexité de son environnement naturel rendent nécessaire l'élaboration de modèles de cette molécule pour en appréhender la réactivité. Cette dernière peut ensuite être étudiée expérimentalement, grâce à diverses méthodes de chimie analytique, mais elle peut également être simulée. C'est cette dernière approche qui a été choisie pour ce travail, avec à la base des simulations réalisées, la théorie de la chimie quantique. Il s'agit donc de comprendre par une approche microscopique les conséquences observées expérimentalement à l'échelle macroscopique.

Parmi toutes les méthodes de chimie quantique dont disposent les chimistes théoriciens, ce sont celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui ont été utilisées, pour le bon compromis qu'elles offrent entre fiabilité et effort calculatoire. Au contraire des autres méthodes de chimie quantique qualifiées d'*ab initio*, les méthodes DFT ne sont pas centrées autour de la fonction d'onde, mais autour de la densité électronique, observable physique. Ces méthodes, comme toutes les méthodes de chimie quantique permettent de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires modélisés. A partir de ces deux grandeurs, divers indices

de réactivité dérivés de modèles qualitatifs de la réactivité chimique peuvent être évalués, permettant de rationaliser voire de prédire la réactivité chimique.

Parmi ces modèles qualitatifs, le plus connu est sans aucun doute la théorie des orbitales frontières qui a valu le Prix Nobel de Chimie 1981 à Kenichi Fukui. Ce modèle a permis de rationaliser de nombreuses règles empiriques de sélectivité en chimie organique. Depuis quelques années maintenant, un autre modèle est de plus en plus utilisé : celui de la « DFT conceptuelle ». C'est ce dernier qui a été privilégié au cours de ce travail. Son intérêt est multiple. D'une part, il permet généralement de retrouver les résultats de la théorie des orbitales frontières. D'autre part, il offre un cadre privilégié pour la définition d'indices de réactivité. Et enfin, il a permis de démontrer la validité de grands principes empiriques de réactivité comme le principe *Hard/Soft Acids/Bases* ou encore le principe de dureté maximum.

Grâce aux outils théoriques qui viennent d'être cités, de nouvelles informations ont pu être obtenues concernant les mécanismes de formation de lésions de l'ADN étudiées, à savoir la désamination spontanée de la cytosine, la formation de lésions tandem induites par des radicaux libres et la formation photochimique de dimères de bases pyrimidiques. Des éléments de rationalisation ont également pu être apportés en ce qui concerne les différences de réactivité observées entre bases nucléiques. De plus, l'étude de ces réactions chimiques particulières a contribué à proposer de nouveaux outils pour l'étude d'une réaction chimique de façon plus générale. Ainsi, l'étude de la réaction de désamination de la cytosine a conduit à une réflexion sur le sens physique de l'état de transition d'un mécanisme concerté asynchrone. De plus, afin de comprendre les différents taux de formation des dimères de bases pyrimidiques par réactions photochimiques, un nouvel indice de réactivité locale pertinent pour les systèmes moléculaires dans leur premier état excité a été défini. Ces résultats sont présentés dans ce manuscrit, qui s'organise en quatre parties.

La première partie a pour objectif d'exposer tous les concepts et toutes les définitions utilisés dans le reste du manuscrit. Ainsi, le chapitre 1 présente brièvement la structure de l'ADN et les lésions étudiées au cours de ce travail de thèse. Puis, le chapitre 2 qui traite de cinétique chimique, fait le lien entre les paramètres cinétiques que l'on peut obtenir d'une étude expérimentale et ceux qui sont proposés par les calculs de chimie quantique. Le chapitre 3 présente les différentes méthodes de chimie quantique disponibles pour simuler un système moléculaire, et notamment les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité. Enfin, le chapitre 4 présente les deux

modèles qualitatifs de la réactivité chimique qui ont été évoqués précédemment : la théorie des orbitales frontières et la DFT conceptuelle.

Chacune des trois parties suivantes est centrée sur un type de lésion. Ainsi la deuxième partie est consacrée à l'étude de la réaction de désamination spontanée de la cytosine, la troisième partie à l'étude de la formation de lésions tandem induites par des radicaux libres et la quatrième partie à l'étude de la formation des dimères de bases pyrimidiques par photochimie. Dans chacune de ces parties sont présentés les résultats directement liés à la lésion étudiée mais également les résultats plus généraux sur la réactivité chimique qu'ils ont inspirés.

Ainsi la deuxième partie se compose de deux chapitres. L'objectif du chapitre 5 est de proposer un mécanisme réactionnel pour la désamination spontanée de la cytosine et des éléments de rationalisation de la différence de réactivité entre cytosine et deux formes modifiées de cette dernière : la 5-méthylcytosine et la 5,6-dihydrocytosine. Quant au chapitre 6, en s'appuyant sur l'exemple particulier de l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la désamination spontanée de la cytosine, il propose un support théorique pour l'étude des mécanismes concertés asynchrones. Il s'agit en particulier de proposer une méthode pour déterminer le nombre de processus simples composant un mécanisme concerté asynchrone et des éléments théoriques pour le respect ou non du principe de dureté maximum dans ce type de mécanisme.

La troisième partie se compose d'un seul chapitre, le chapitre 7 qui en s'appuyant sur un descripteur de réactivité défini récemment propose une explication à la différence de réactivité entre adénine et guanine vis-à-vis de la formation de lésions tandem induites par des radicaux libres.

La quatrième partie est divisée quant à elle en deux chapitres. Le chapitre 8 présente les résultats de notre étude par DFT quant au mécanisme de formation photochimique d'un exemple particulier de dimère de bases pyrimidiques. Puis, le chapitre 9 présente le support théorique pour un nouvel indice de réactivité locale pertinent pour les systèmes dans leur premier état excité. Cet indice est utilisé pour rationaliser les différents taux de formation des différents dimères de bases pyrimidiques.

Enfin, ce manuscrit se termine par quelques conclusions et perspectives.

Première partie :

De la position du problème aux méthodes
pour le traiter

Chapitre 1

Les lésions de l'ADN

Introduction

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est présent dans toutes les cellules vivantes. Il constitue le support de l'information génétique. C'est par lui que passe l'intégrité du génome. Cependant, paradoxalement, sa stabilité chimique est relativement limitée, et ceci même dans les conditions physiologiques de pH et de température. Ceci peut donner lieu à des lésions de l'ADN qui, si elles ne sont pas réparées, peuvent conduire à des mutations, au vieillissement cellulaire, ainsi qu'à l'apparition de cancers.¹ Ces lésions sont caractéristiques de la structure chimique de l'ADN ainsi que de son environnement et des conditions auxquelles il est soumis.

Dans ce chapitre, les structures primaire et secondaire de l'ADN sont détaillées afin d'une part de mettre en évidence les particularités chimiques de cette molécule, et d'autre part d'introduire la nomenclature utilisée dans la suite de ce manuscrit. Puis, les lésions qui ont été étudiées au cours de ce travail de thèse sont brièvement présentées, en termes de structure chimique de la lésion et de conditions de formation. Elles feront l'objet d'une présentation plus approfondie dans les chapitres suivants. En effet, il s'agit de donner ici un rapide aperçu des systèmes étudiés et de préciser l'intérêt de ces études.

1.1. Structure primaire de l'ADN^{2,3}

La structure primaire de l'ADN a été élucidée au début des années 1950 grâce aux travaux de P. Levene⁴ puis d'A. Todd.⁵ Il s'agit d'un polymère linéaire de nucléotides, ces derniers étant constitués d'une base, d'un sucre : le 2'-désoxy-D-ribose dont la structure est représentée sur la Figure 1-1, et d'un résidu acide phosphorique liés entre eux de la façon indiquée aux sections 1.1.2 et 1.1.3.

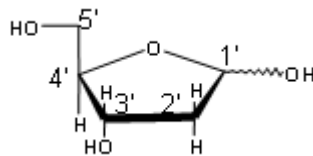


Figure 1-1. Structure chimique du 2'-désoxy-D-ribose.

1.1.1. Bases

Les bases de l'ADN sont des hétérocycles aromatiques azotés. Quatre sont communes à tous les êtres vivants : l'adénine (Ade), et la guanine (Gua) qui sont des dérivés de la purine, la cytosine (Cyt) et la thymine (Thy), dérivés de la pyrimidine (Figure 1-2).

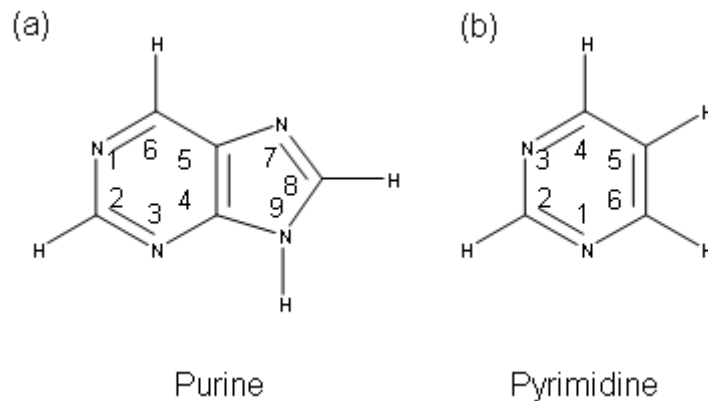
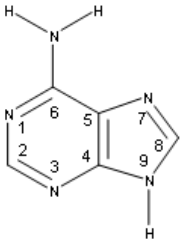
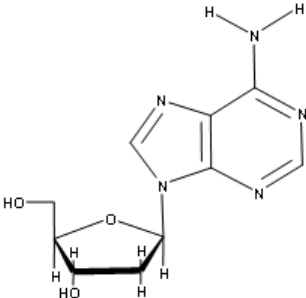
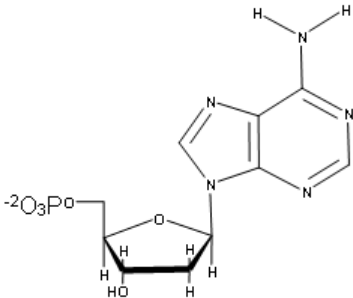
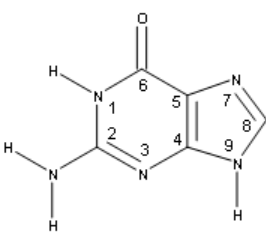
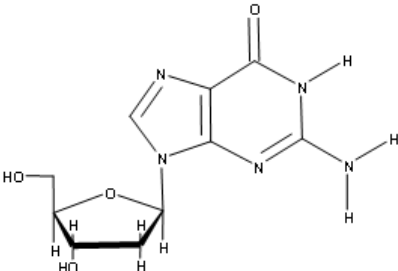
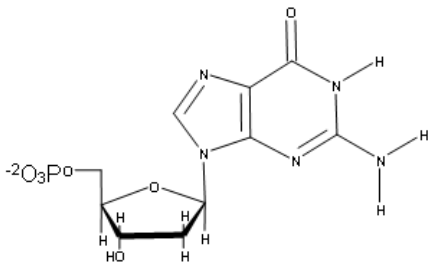
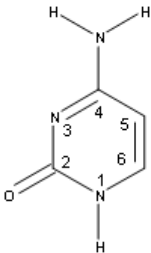
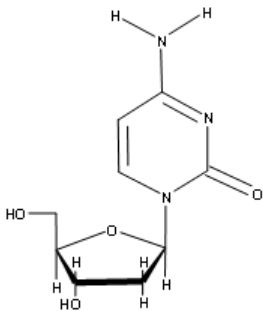
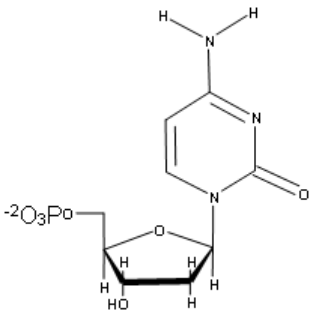
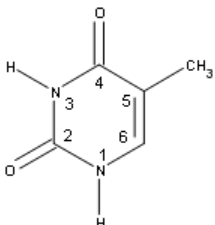
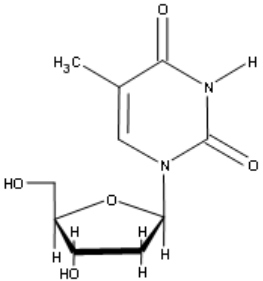
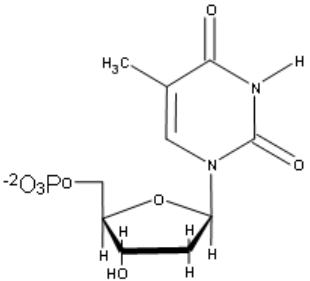


Figure 1-2. Structure chimique de la purine (a) et de la pyrimidine (b).

Tableau 1-1. Structures chimiques, noms et abréviations des bases, des nucléosides et des nucléotides dans l'ADN, d'après la référence 2.

Base	Nucléoside	Nucléotide
		
Adénine	2'-désoxyadénosine	2'-désoxyadénosine-5'- monophosphate
Ade	dA	dAMP
		
Guanine	2'-désoxyguanosine	2'-désoxyguanosine-5'- monophosphate
Gua	dG	dGMP
		
Cytosine	2'-désoxycytidine	2'-désoxycytidine-5'- monophosphate
Cyt	dC	dCMP

		
Thymine	2'-désoxythymidine	2'-désoxythymidine-5'- monophosphate
Thy	dT	dTMP

Ces quatre bases peuvent exister sous différentes formes tautomériques : céto/énol, amine/imine. Il est cependant largement admis que certaines formes sont largement prédominantes dans les conditions physiologiques. Ce sont celles représentées dans le Tableau 1-1.

Dans les organismes évolués on trouve également en quantité moindre des bases modifiées comme la 5-méthylcytosine, la N⁶-méthyladénine, et la N⁴-méthylcytosine, qui sont formées par méthylation enzymatique des bases originelles. Leurs structures sont représentées sur la Figure 1-3.

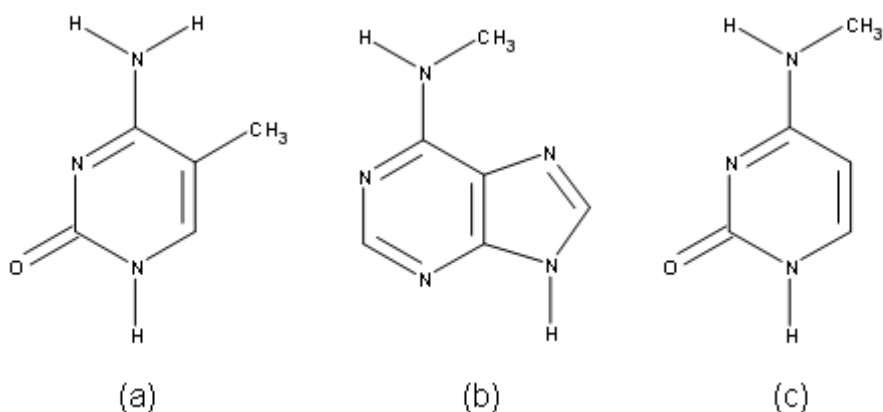


Figure 1-3. Structures chimiques de la 5-méthylcytosine (a), de la N⁶-méthyladénine (b) et de la N⁴-méthylcytosine (c).

1.1.2. Nucléosides

Les bases sont reliées au sucre par une liaison N-glycosidique s'établissant entre le carbone 1' du sucre et l'azote N1 des bases pyrimidiques ou N9 des bases puriques. Cette liaison est en

configuration β par rapport à la liaison C4'-C5' du sucre. L'association base-sucre s'appelle un nucléoside (Tableau 1-1).

1.1.3. Nucléotides

Une réaction d'estérification entre un groupement phosphate et un groupement hydroxyle du sucre, soit celui porté par le carbone 3', soit celui porté par le carbone 5', conduit à ce qui est appelé un nucléotide. La Figure 1-4 présente les structures d'un 3'-nucléotide et d'un 5'-nucléotide qui résultent respectivement, comme leur nom l'indique, d'une estérification en 3' ou en 5' du sucre. Aux pH physiologiques, les groupements phosphates sont deux fois déprotonés (Tableau 1-1).

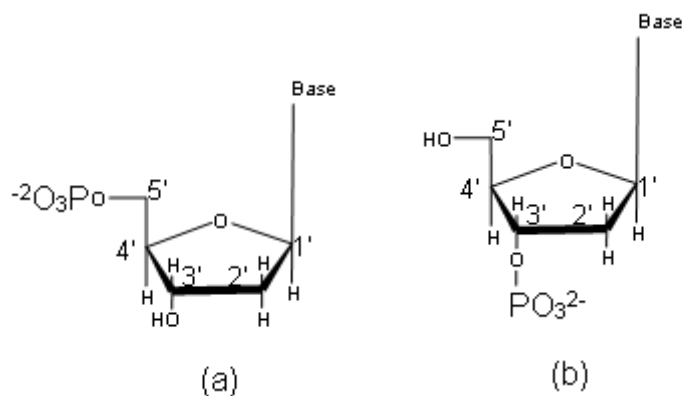


Figure 1-4. Structure chimique schématique d'un 3'-désoxyribonucléotide (a) et d'un 5'-désoxyribonucléotide (b).

1.1.4. Polynucléotides

Les nucléotides sont liés entre eux par des liaisons phosphodiesteres s'établissant entre le résidu phosphate d'un 5'-nucléotide et le groupement 3'-OH d'un 5'-nucléotide voisin. Pour représenter la structure des polynucléotides, on utilise l'abréviation des nucléosides (voir Tableau 1-1) que l'on écrit de gauche à droite dans la direction 5' → 3'.

1.2. Structure secondaire de l'ADN

1.2.1. Règles de Chargaff

Au début des années 1950, E. Chargaff^{6,7} remarquait que l'ADN possédait en nombres égaux les résidus adénine et thymine, et en nombres égaux les résidus guanine et cytosine. Ceci s'explique par le fait que l'ADN est composé de deux molécules de polynucléotides. On parle des deux brins de l'ADN. Chaque base d'un brin est reliée à une base complémentaire de l'autre brin par des liaisons hydrogènes, formant ce que l'on appelle une paire de bases. Les groupements $-NH_2$ et $-NH$ de la cytosine, de l'adénine et de la guanine sont des donneurs d'hydrogène alors que les oxygènes des groupements carbonyle de la thymine, de la cytosine et de la guanine sont des accepteurs d'hydrogène. Ainsi, la cytosine est complémentaire de la guanine avec laquelle elle peut former trois liaisons hydrogène, et la thymine complémentaire de l'adénine avec laquelle deux liaisons hydrogène peuvent s'établir. Ceci est mis en évidence sur la Figure 1-5.

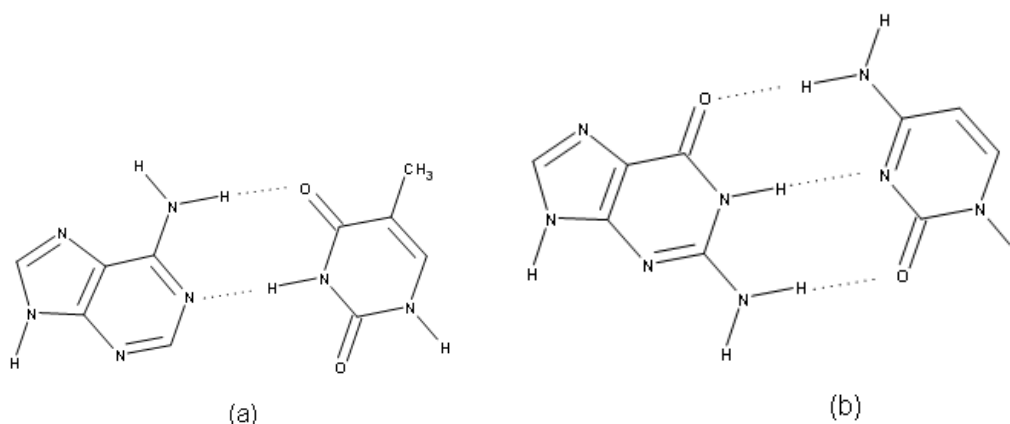


Figure 1-5. Paires de base Adénine-Thymine (a) et Guanine-Cytosine (b). Les traits en pointillés représentent les liaisons hydrogène qui s'établissent entre deux bases complémentaires.

1.2.2. Double hélice

L'appariement entre bases complémentaires n'est possible qu'à deux conditions :

- les deux brins complémentaires doivent avoir des directions 5' → 3' opposées,
- les deux brins complémentaires doivent être entourés l'un autour de l'autre sous forme d'une double hélice, conformément au modèle élaboré par Watson et Crick en 1953.^{8,9}

Les bases sont situées à l'intérieur de la double hélice, et les groupements phosphates négativement chargés à l'extérieur, de façon à minimiser la répulsion électrostatique. Par conséquent, l'intérieur de la double hélice est apolaire, tandis que sa surface est polaire. Il existe plusieurs conformations d'ADN en double hélice. La plus fréquente est l'ADN-B. Dans cette forme, les deux brins d'ADN sont enroulés l'un autour de l'autre de façon à former une hélice droite d'un diamètre de 20 Å. Les cycles aromatiques des bases sont superposés à angle droit de l'axe de l'hélice, séparés par une distance de 0,34 nm. Chaque base est décalée par rapport à la précédente d'un angle de 35°. Le pas de l'hélice est de 3,4 nm, soit 10 paires de bases. Cette structure particulière est schématisée sur la Figure 1-6.

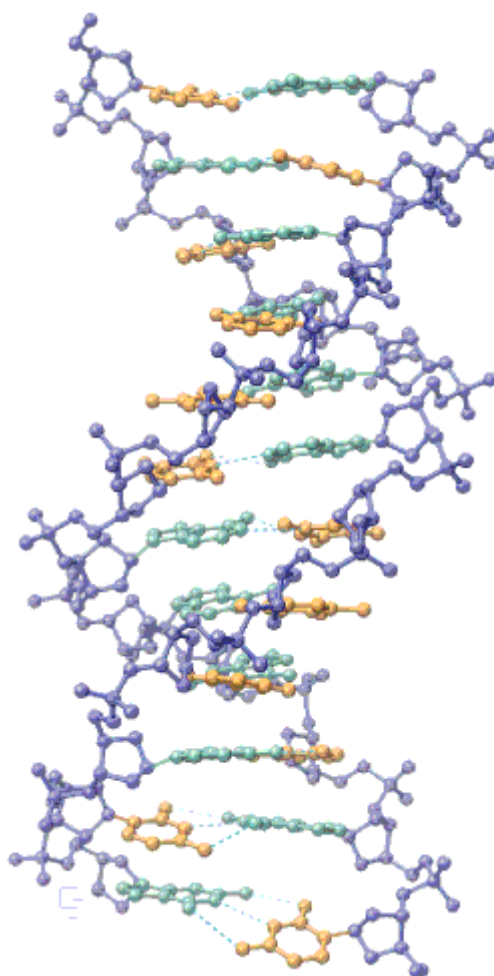


Figure 1-6. Structure en double hélice de l'ADN-B. Copyright © 1983 Scientific American, Inc. All rights reserved.

1.3. Les lésions de l'ADN

Au cours de la vie cellulaire, l'ADN est constamment endommagé puis réparé. Ceci peut être le résultat de l'action d'agents génotoxiques endogènes (environnement dans lequel baigne l'ADN) ou exogènes (substances chimiques toxiques, exposition à un rayonnement ultraviolet, exposition à des radiations ionisantes). Différents types d'altérations peuvent survenir parmi lesquels :

- modification chimique d'une base
- formation d'un site abasique par rupture de la liaison *N*-glycosidique
- coupure simple brin ou double brin
- pontage covalent entre deux bases voisines
- pontage ADN-protéine

Dans ce travail, notre intérêt s'est porté sur trois types de lésions particuliers:

- la désamination de la cytosine, que l'on pourrait classer dans la première catégorie, et qui peut avoir une origine endogène ou exogène,
- la formation de lésions « tandem » entre une thymine et une base purique adjacente suite à une exposition à un rayonnement ionisant, lésions classées dans la quatrième catégorie,
- la formation de dimères de bases pyrimidiques suite à une exposition à un rayonnement ultraviolet, lésions également classées dans la quatrième catégorie.

Seuls ces trois types de lésions vont être présentés plus en détails dans la suite de ce chapitre.

1.3.1. Désamination de la cytosine

Les fonctions amines exocycliques des bases nucléiques peuvent être hydrolysées dans les conditions physiologiques de pH et de température. Bien que l'adénine et la guanine possèdent elles-aussi un groupement exocyclique amino, ce sont surtout la cytosine et la 5-méthylcytosine qui se révèlent sensibles à cette modification chimique, conduisant à la formation respective d'uracile (une base d'un acide nucléique voisin de l'ADN : l'ARN) et de thymine, tel que schématisé sur la Figure 1-7^{10,11}.

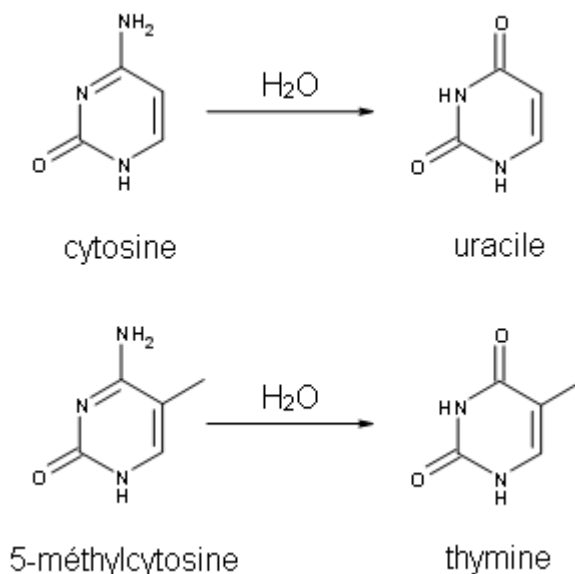


Figure 1-7. Désamination spontanée de la cytosine et de la 5-méthylcytosine en uracile et thymine respectivement.

La structure en double hélice de l'ADN a tendance à protéger les bases contre leur désamination. Ainsi, alors que la demi-vie d'un résidu cytosine à pH=7,4 et T=37°C est d'environ 200 ans, dans l'ADN double brin elle monte à 30 000 ans. Il n'en reste pas moins que l'hydrolyse de la cytosine est l'une des lésions d'origine endogène les plus fréquentes¹².

La 5-méthylcytosine se désamine quant à elle spontanément quatre à cinq fois plus vite que la cytosine.^{13,14,15,16} Nous tenterons d'apporter une explication dans le chapitre 5. Il est à noter que la mutation d'un résidu 5-méthylcytosine en thymine, et la mutation associée d'une guanine en adénine dans le brin complémentaire est de loin la mutation la plus fréquente dans les cancers humains, ce qui en fait une lésion importante à étudier.

La cytosine peut être désaminée en uracile par d'autres voies chimiques que l'hydrolyse. Deux d'entre elles ont été étudiées au cours de ce travail : la désamination induite par la présence d'oxyde nitrique,^{17,18} et la désamination de la forme oxydée à un électron de la cytosine¹⁹ dont les schémas réactionnels sont respectivement représentés sur les Figure 1-8a et 1-8b. Les résultats de ces études ne seront pas présentés dans cet ouvrage où il a été choisi de privilégier l'étude des différences de réactivité des différentes bases vis-à-vis d'une même modification chimique. Néanmoins, pour de plus amples informations le lecteur est invité à se reporter aux articles publiés.^{20,21}

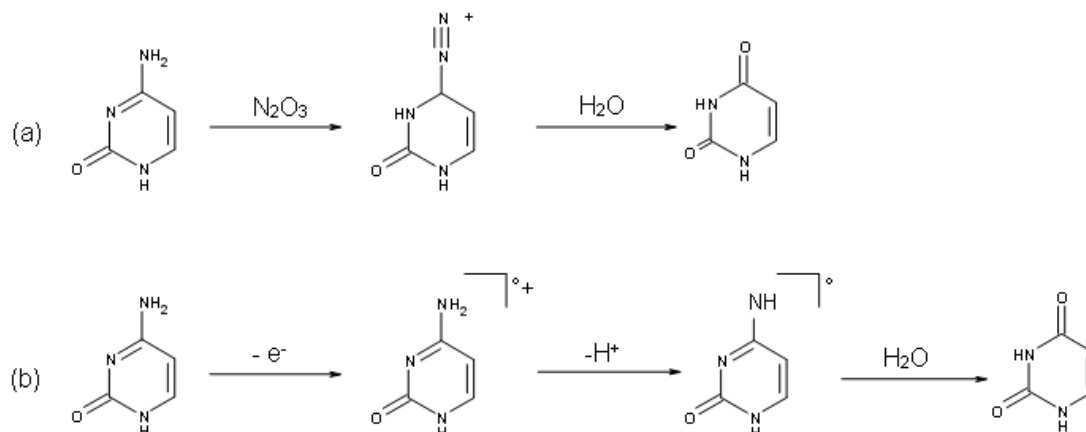


Figure 1-8. Schémas réactionnels simplifiés de la désamination de la cytosine induite par la présence d'oxyde nitrique (a), et de la désamination du radical cation de la cytosine (b).

1.3.2. Formation de lésions tandem induites par un rayonnement ionisant

L'homme est constamment exposé à des rayons X et γ , qu'ils soient d'origine naturelle, médicale ou industrielle. Or, ces rayonnements sont très énergétiques. De ce fait, lorsque les cellules vivantes sont soumises à un tel rayonnement, cela se traduit par un transfert d'énergie qui entraîne l'excitation ou l'ionisation de la molécule touchée. On parle alors de rayonnement ionisant. En particulier, l'eau du milieu cellulaire dans lequel baigne l'ADN peut subir une réaction de radiolyse, ce qui conduit à la formation de diverses espèces radicalaires très réactives, parmi lesquelles, des radicaux hydroxyles, des électrons hydratés et des atomes d'hydrogène selon la cascade de réactions indiquée sur la Figure 1-9.

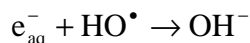
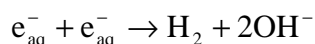
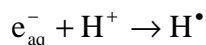
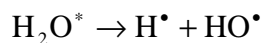
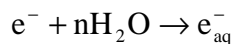
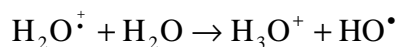
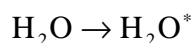


Figure 1-19. Bilan de la radiolyse de l'eau²²

Les dommages induits par ces différents agents sont bien documentés dans la littérature^{23,24,25,26,27}. A la fin des années 1990, il a été constaté qu'un seul évènement radicalaire pouvait être à l'origine de la formation de lésions dites complexes, *i.e.* à la formation de plusieurs lésions dans un environnement proche. Lorsque ces modifications sont adjacentes, on parle de lésions tandem²⁸. En particulier, des pontages entre bases voisines peuvent survenir. Ainsi, Box *et al.* ont mis en évidence expérimentalement que l'exposition d'une solution désaérée de d(CpGpTpA) conduit à la formation d'une lésion notée G[^]T où une liaison covalente s'établit entre le groupement méthyle du résidu thymine et le carbone en position 8 de la guanine.²⁹ Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant : un radical HO[•] arrache un atome d'hydrogène du groupement méthyle de la thymine, ce qui conduit à la formation d'un radical R-CH₂[•] qui est alors capable d'attaquer le carbone en position 8 de la guanine adjacente (Figure 1-11). Le même type de lésion se forme lorsque la thymine se situe du côté de l'extrémité 5' par rapport à la guanine, de même lorsque c'est une adénine qui se trouve en position vicinale de la thymine.^{30,31} Ceci peut donc conduire à la formation de quatre types de lésions, dont les structures sont représentées sur la Figure 1-10.

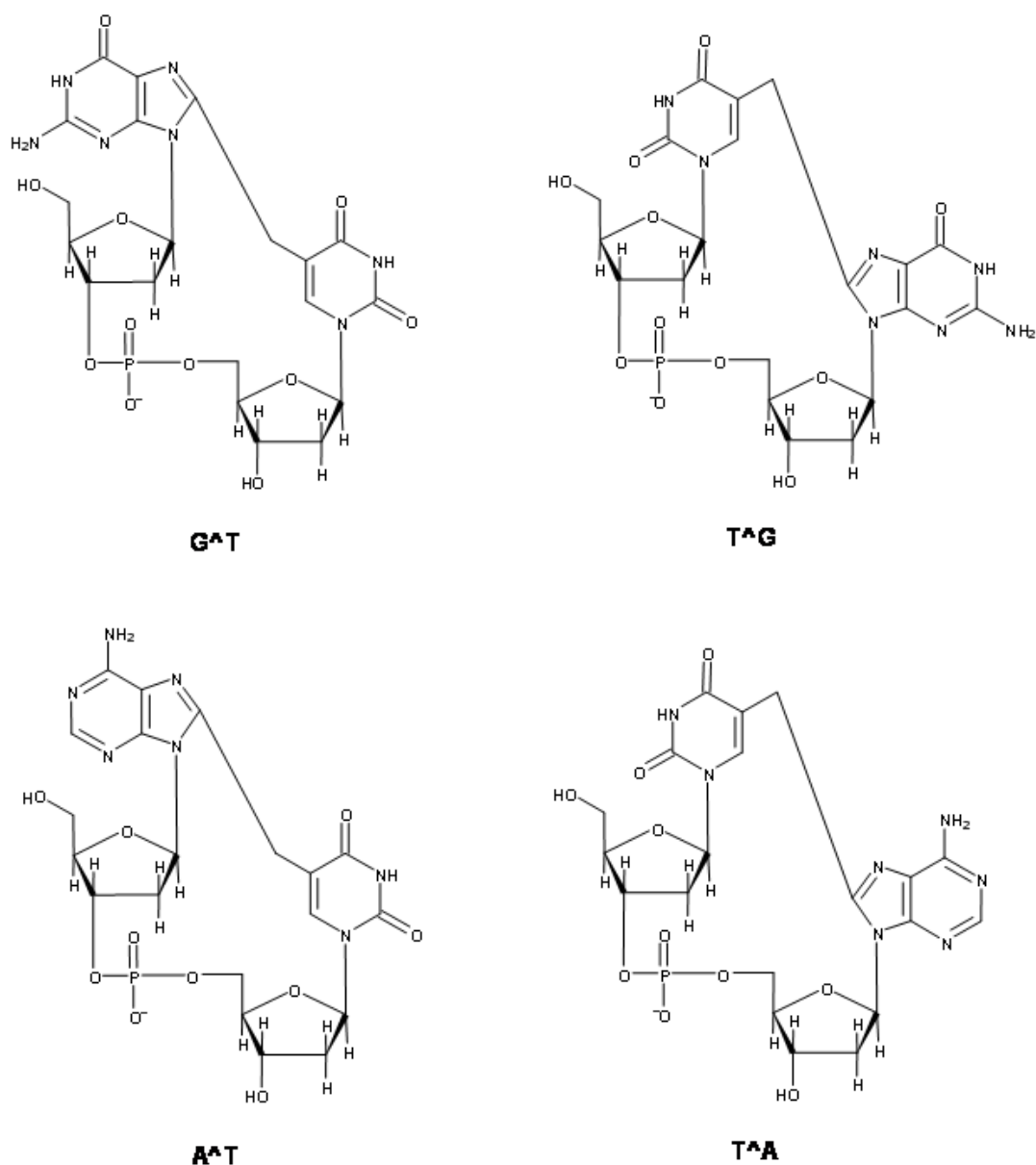


Figure 1-10. Structure des pontages thymine-purine vicinaux.

La nature de la base purique joue un rôle important dans le taux de formation de ces lésions.³² Une explication sera proposée au chapitre 7.

1.3.3. Dimères de bases pyrimidiques

Les rayons ultraviolets émis par le soleil, on le sait, sont très génotoxiques. En effet, ils sont largement impliqués dans le développement de cancers de la peau^{33,34,35,36,37}. Ceci vient en partie du fait que les bases nucléiques présentent un maximum d'absorption dans l'ultraviolet, autour de 260

nm³⁸. Par conséquent, lorsque l'ADN est soumis à un rayonnement UV, les bases nucléiques sont susceptibles de changer d'état électronique. Des réactions photochimiques peuvent alors avoir lieu. C'est le cas notamment des photocycloadditions [2+2] entre deux bases adjacentes, qui conduisent à la formation de dimères de bases. Ce sont les sites bipyrimidiques qui se révèlent être les plus sensibles à cette modification³⁹. Selon les liaisons mises en jeu lors de la cycloaddition, deux grands types de photoproduits peuvent être formés :⁴⁰

- les cyclobutadipyrimidines (Figure 1-11a)
- les photoproduits du type pyrimidine(6-4)pyrimidone (Figure 1-11b).

Les premiers résultent de l'addition [2+2] entre les liaisons π C₅-C₆ des deux bases pyrimidiques impliquées. Quant aux seconds, bien qu'aucun intermédiaire réactionnel oxétane ou azétidine n'ait pu être isolé, il est supposé qu'ils mettent en jeu l'addition [2+2] entre la liaison π C₅-C₆ de la base pyrimidique se situant à l'extrémité 5' et le groupement carbonyle ou imine en position 4 de la base pyrimidique à l'extrémité 3', selon qu'il s'agisse d'une thymine ou d'une cytosine sous une forme tautomérique imino.

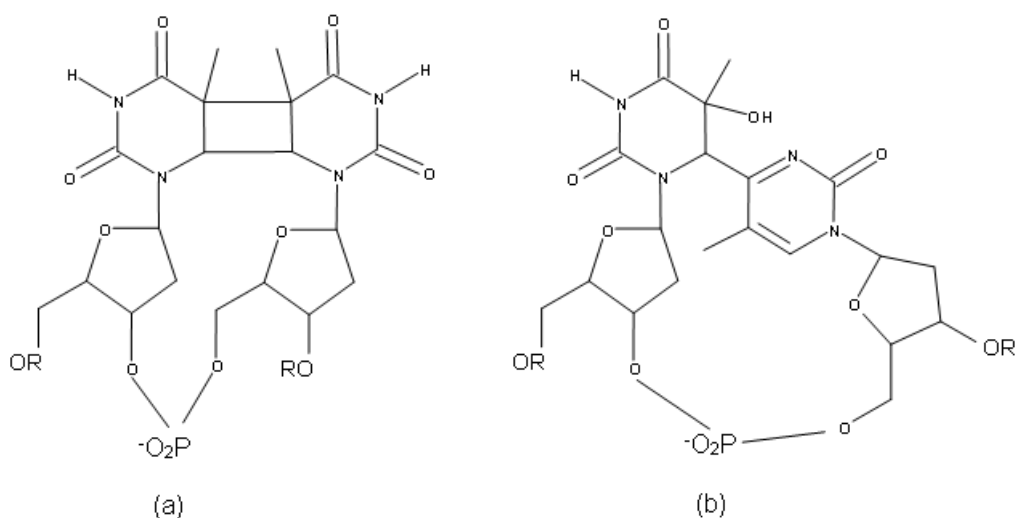
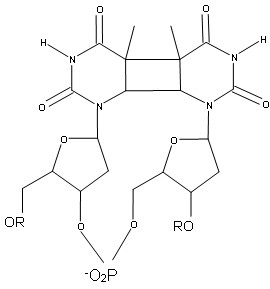
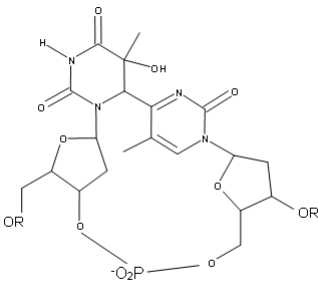
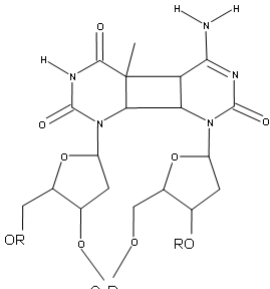
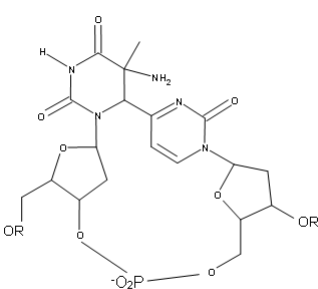
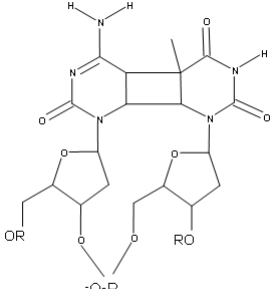
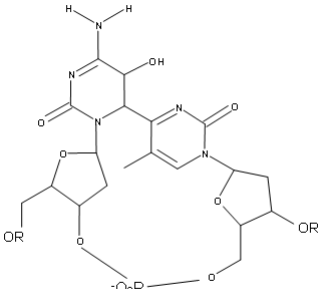
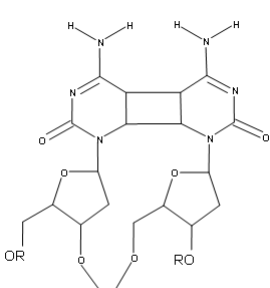
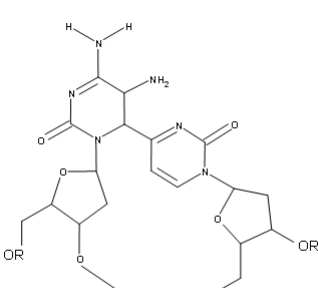


Figure 1-11. Structures chimiques de la cyclobutadipyrimidine (a) et du photoproduit de type pyrimidine(6-4)pyrimidone (b) formés dans le cas de deux thymines adjacentes.

Ainsi, la formation de huit photoproduits a pu être mise en évidence expérimentalement (Tableau 1-2).

Table 1-2. Structures chimiques des cyclobutadipyrimidines (CPD) et photoproduits pyrimidine(6-4)pyrimidones (6-4PP) susceptibles de se former au niveau des sites dipyrimidiques.

Site bipyrimidique	Cyclobutadipyrimidines	Pyrimidine(6-4)pyrimidone
5'-TT-3'	 <p>TT_CPD</p>	 <p>TT_64_PP</p>
5'-TC-3'	 <p>TC_CPD</p>	 <p>TC_64_PP</p>
5'-CT-3'	 <p>CT_CPD</p>	 <p>CT_64_PP</p>
5'-CC-3'	 <p>CC_CPD</p>	 <p>CC_64_PP</p>

Diverses études expérimentales ont montré que ces huit photoproduits sont formés dans des proportions très différentes.^{41,42,43,44} Les chapitres 8 et 9 apporteront des éléments de rationalisation.

Conclusion

Dans la plupart des cas, les cellules vivantes sont en mesure de réparer ces lésions par l'une ou l'autre des voies de réparation. Néanmoins, une accumulation de dommages peut entraîner une saturation des systèmes de réparation. De plus, l'efficacité de ces derniers diminue avec l'âge. Enfin, certaines lésions peuvent ne pas être reconnues par les systèmes de réparation. Or, la persistance de lésions peut conduire à des mutations, ce qui peut avoir des conséquences extrêmement graves puisque l'intégrité génétique n'est plus conservée. C'est pourquoi il est d'une importance vitale de comprendre les mécanismes de formation de ces lésions de manière très détaillée, mais également de comprendre pourquoi les bases de l'ADN présentent des différences de sensibilité vis-à-vis d'un même agent génotoxique.

Les mécanismes de formation des lésions de l'ADN sont explorés de façon expérimentale depuis plusieurs dizaines d'années à l'aide de méthodes physico-chimiques de plus en plus performantes, notamment au sein du Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques.

Les méthodes de chimie quantique, en permettant d'étudier l'évolution de l'énergie et de la structure électronique au cours d'une réaction, ont déjà prouvé qu'elles pouvaient être utilisées de façon complémentaire à ces études expérimentales. Dans les trois prochains chapitres, les diverses méthodes de chimie théorique qui ont été utilisées au cours de ce travail vont être présentées.

Références

- ¹ T. Lindahl, « Instability and decay of the primary structure of DNA », *Nature*, 1993, 362, 709-715.
- ² D. Voet et J. G. Voet, « Biochimie », 2^{ème} édition, traduction de la 3^{ème} édition américaine par G. Rousseau et L. Domenjoud, De Boeck & Larcier s.a., 2005.
- ³ J. Koolman et K.-H. Röhm, « Atlas de poche de biochimie », 3^{ème} édition, traduction de l'allemand par D. Duval, Flammarion, 2004.
- ⁴ R. S. Tipson, « Phoebus Aaron Theodor Levene 1869-1940 », *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1957, 12, 1-12.
- ⁵ D. M. Brown et A. R. Todd, « Nucleic Acids », *Ann. Rev. Biochem.*, 1955, 24, 311-338.
- ⁶ E. Chargaff, « Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation », *Experimentia*, 1950, 6, 201-209.
- ⁷ E. Chargaff, « Some recent studies on the composition and structure of nucleic acids », *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1951, 38, 41-59.
- ⁸ J. D. Watson et F. H. Crick, « Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acids », *Nature*, 1953, 171, 737-738.
- ⁹ J. D. Watson et F. H. Crick, « Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid », *Nature*, 1953, 171, 964-967.
- ¹⁰ R. Shapiro et R. S. Klein, « The deamination of cytidine and cytosine by acidic buffer solutions. Mutagenic implications », *Biochemistry*, 1966, 5, 2358-2362.
- ¹¹ T. Lindahl et B. Nyberg, « Heat-induced deamination of cytosine residues in deoxyribonucleic acid », *Biochemistry*, 1974, 13, 3405-3410.
- ¹² R. De Bont et N. van Larebeke, « Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data », *Mutagenesis*, 2004, 19, 169-185.
- ¹³ R. Y.-H. Wang, K. C. Kuo, C. W. Gehrke, L.-H. Huang et M. Ehrlich, « Heat- and alkali-induced deamination of 5-methylcytosine and cytosine residues in DNA », *Biochimica et Biophysica Acta – Gene Structure and Expression*, 1982, 697, 371-377.
- ¹⁴ M. Ehrlich, K. F. Norris, R. Y.-H. Wang, K. C. Kuo et C. W. Gehrke, « DNA cytosine methylation and heat-induced deamination », *Bioscience Reports*, 1986, 6, 387-393.

- ¹⁵ M. Ehrlich, X.-Y. Zhang et N. M. Inamdar, « Spontaneous deamination of cytosine and 5-methylcytosine residues in DNA and replacement of 5-methylcytosine residues with cytosine residues », *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 1990, 238, 277-286.
- ¹⁶ J. C. Shen, M. Rideout, 3rd et P. A. Jones, « The rate of hydrolytic deamination of 5-methylcytosine in double-stranded DNA », *Nucleic Acid Research*, 1994, 22, 972-976.
- ¹⁷ J. L. Caulfield, J. S. Wishnok et S. R. Tannenbaum, « Nitric oxide-induced deamination of cytosine and guanine in deoxynucleosides and oligonucleotides », *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 12689-12695.
- ¹⁸ S. Burney, J. L. Caulfield, J. C. Niles, J. S. Wishnok et S. R. Tannenbaum, « The chemistry of DNA damage from nitric oxide and peroxynitrite », *Mutation research/Fundamental and Molecular mechanisms of mutagenesis*, 1999, 424, 37-49.
- ¹⁹ C. Decarroz, J. R. Wagner et J. Cadet, « Specific deprotonation reactions of the pyrimidine radical cation resulting from the menadione mediated photosensitization of 2'-deoxycytidine », *Free Radical Research*, 1987, 2, 295-301.
- ²⁰ V. Labet, A. Grand, C. Morell, J. Cadet et L. A. Eriksson, « Mechanism of nitric oxide induced deamination of cytosine », *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, 14, 2379-2386.
- ²¹ V. Labet, A. Grand, J. Cadet et L. A. Eriksson, « Deamination of the radical cation of the base moiety of 2'-deoxycytidine: A theoretical study », *ChemPhysChem*, 2008, 9, 1195-1203.
- ²² C. von Sonntag, « The Chemical Basis of Radiation Biology », C. von Sonntag, 1987.
- ²³ J. Cadet, M. Berger, T. Douki et J.-L. Ravanat, « Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance », *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1997, 131, 1-87.
- ²⁴ C. J. Burrows et J. G. Muller, « Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission », *Chem. Rev.* 1998, 98, 1109-1152.
- ²⁵ J. Cadet, T. Delatour, T. Douki, D. Gasparutto, J.-P. Pouget, J.-L. Ravanat et S. Sauvaigo, « Hydroxyl radicals and DNA base damage », *Mutat. Res.* 1999, 424, 9-21.
- ²⁶ J. Cadet, T. Douki, D. Gasparutto et J.-L. Ravanat, « Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biological features », *Mutat. Res.* 2003, 531, 5-23.
- ²⁷ J. Cadet, T. Douki, D. Gasparutto et J.-L. Ravanat, « Réactions d'oxydation et cibles biologiques: acides nucléiques, dans Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques », J. Delattre, J.-L. Beaudeux, D. Bonnefont-Rousselot, Lavoisier (ed.), Paris, pp169-243, 2005.
- ²⁸ H. C. Box, E. E. Budzinski, J. B. Dawidzik, J. S. Gobey et H. G. Freund, « Free radical-induced tandem damage in DNA oligomers », *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 23, 1021-1030.

- ²⁹ H. C. Box, E. E. Budzinski, J. D. Dawidzik, J. C. Wallace, M. S. Evans et J. S. Gobey, « Radiation-induced formation of a crosslink between base moieties of deoxyguanosine and thymidine in deoxygenated solutions of d(CpGpTpA) », *Radiation research*, 1996, 145, 641-643.
- ³⁰ H. C. Box, E. E. Budzinski, J. B. Dawidzik, J. C. Wallace et H. Iijima, « Tandem lesions and other products in X-irradiated DNA oligomers », *Radiation research*, 1998, 149, 433-439.
- ³¹ H. C. Box, H. B. Patrzyc, J. B. Dawidzik, J. C. Wallace, H. G. Freund, H. Iijima et E. E. Budzinski, « Double base lesions in DNA X-irradiated in the presence or absence of oxygen », *Radiation research*, 2000, 153, 442-446.
- ³² S. Bellon, J.-L. Ravanat, D. Gasparutto et J. Cadet, « Cross-Linked Thymine-Purine Base Tandem Lesions: Synthesis, Characterization, and Measurement in γ -Irradiated Isolated DNA », *Chem. Res. Toxicol.*, 2002, 15, 598-606.
- ³³ K. H. Kraemer, « Sunlight and skin cancer: another link revealed », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 11-14.
- ³⁴ H. S. Black, F. R. de Gruijl, P. D. Forbes, J. E. Cleaver, H. N. Ananthaswamy, E. C. de Fabo, S. E. Ullrich et R. M. Tyrell, « Photocarcinogenesis: an overview », *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1997, 40, 29-47.
- ³⁵ F. R. de Gruijl, « Photocarcinogenesis : UVA vs. UVB », *Methods Enzymol.* 2000, 319, 359-366
- ³⁶ J. C. van der Leun et F. R. de Gruijl, « Climate change and skin cancer », *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002, 1, 324-326.
- ³⁷ Y. Matsumura et H. N. Ananthaswamy, « Toxic effects of ultraviolet radiation on skin », *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004, 195, 298-308.
- ³⁸ G.D. Fasman (Ed.), « Handbook of Biochemistry and Molecular Biology 3rd Edition, Nucleic Acids volume I », CRC Press, Inc., 1975.
- ³⁹ J. Cadet et P. Vigny, « The photochemistry of nucleic acids, in H. Morrison (Ed.), *Bioorganic Photochemistry: Photochemistry and the Nucleic Acids* », Wiley and Sons, New York, 1990, pp. 1-272.
- ⁴⁰ J. Cadet, E. Sage et T. Douki, « Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA », *Mutation Research*, 2005, 571, 3-17.
- ⁴¹ T. Douki, A. Reynaud-Angelin, J. Cadet, et E. Sage, « Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. », *Biochemistry*, 2003, 42, 9221-9226.
- ⁴² T. Douki, et J. Cadet « Individual determination of the yield of the main-UV induced dimeric pyrimidine photoproducts in DNA suggests a high mutagenicity of CC photolesions », *Biochemistry*, 2001, 40, 2495-2501.

⁴³ S. Courdavault, C. Baudouin, M. Charveron, B. Canghilem, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations », *DNA Repair*, 2005, 4, 836-844.

⁴⁴ S. Mouret, C. Baudouin, M. Charveron, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 13765-13770.

Chapitre 2

Cinétique Chimique

Introduction

Parmi les réactions chimiques, il est usuel de distinguer les réactions dites « élémentaires » qui permettent de transformer réactants en produits sans passage par un intermédiaire réactionnel, des réactions dites « complexes » qui correspondent à la concomitance de plusieurs étapes élémentaires.^{1,2} La façon dont ces dernières s'organisent entre elles détermine alors ce que l'on appelle le mécanisme réactionnel. La détermination de ce dernier constitue un véritable défi pour les chimistes, qu'ils abordent le problème du point de vue expérimental ou théorique. Ce n'est d'ailleurs souvent qu'en croisant résultats expérimentaux et résultats théoriques qu'il est possible de proposer un modèle acceptable au déroulement d'une réaction chimique.

2.1. Vitesse d'une réaction chimique

Toute proposition de mécanisme réactionnel pour une réaction chimique particulière se doit d'être en accord avec les données expérimentales à disposition la concernant, parmi lesquelles sa stœchiométrie, sa stéréochimie ou encore sa cinétique. Ainsi l'étude expérimentale d'un mécanisme réactionnel passe très souvent par une étude de sa cinétique.

2.1.1. Loi de vitesse d'une réaction élémentaire

Les lois de vitesse des réactions élémentaires sont simples. Ce sont des réactions ordonnées, avec un ordre partiel par rapport à chaque réactif égal à son coefficient stœchiométrique, de sorte que l'ordre global est donné par la molécularité de la réaction. Ceci signifie que pour une réaction chimique élémentaire schématisée par l'équation (2-1), la vitesse de réaction s'écrit selon l'équation (2-2) :



$$v = k[A]^{\nu_A} [B]^{\nu_B} \quad (2-2)$$

Le paramètre k , indépendant de la concentration en réactifs, est appelé constante de vitesse. Sa dimension varie selon l'ordre de la réaction. Ainsi pour une réaction d'ordre 1, elle est homogène à une fréquence, alors que pour une réaction bimoléculaire, elle est homogène au rapport d'une fréquence et d'une concentration.

2.1.2. Loi de vitesse d'une réaction complexe

Les lois de vitesse des réactions complexes sont souvent bien plus compliquées et n'admettent pas nécessairement d'ordre. Néanmoins, dans de nombreux cas il est possible d'observer un ordre global apparent ν_{app} à la réaction, pas nécessairement entier, et une constante de vitesse apparente k_{app} .

2.1.2.1. Etape cinétiquement déterminante

Dans certaines réactions complexes, et plus particulièrement dans le cas des réactions dites par stades, dont voici un exemple schématique :



il est possible qu'un seul processus élémentaire impose sa vitesse à la réaction globale. On parle alors d'étape cinétiquement déterminante. Il s'agit en général de l'étape dont la vitesse est la plus lente, que ce soit en raison d'une faible constante de vitesse, ou d'une faible concentration en réactif. De plus, elle doit constituer un passage obligé vers la formation des produits³. Identifier

l'étape cinétiquement déterminante quand elle existe peut se révéler très utile pour comprendre le mécanisme de la réaction⁴.

2.1.2.2. Loi empirique d'Arrhénius

Dès 1878, J. J. Hood^{5,6} remarquait que la constante de vitesse apparente k_{app} des réactions chimiques qu'il étudiait dépendait de la température T selon une loi du type :

$$\ln\left(\frac{k_{app}}{A}\right) = -\frac{E_a}{RT} \quad (2-4)$$

où A et E_a sont des constantes, et R la constante des gaz parfaits. Cette loi empirique est aujourd'hui connu sous le nom de loi d'Arrhénius⁷, du nom du scientifique suédois qui le premier tenta de donner un sens physique aux constantes A et E_a , en s'inspirant des travaux de J. H. van't Hoff⁸ en thermodynamique chimique. A qui a la même dimension que k_{app} est appelé facteur de fréquence, et E_a qui a la dimension d'une énergie est l'énergie d'activation. Le premier est en quelque sorte une mesure de la vitesse à laquelle les collisions entre les réactants ont lieu et représente la valeur de k_{app} à température infinie. Le second peut être vu comme l'énergie minimale que doivent posséder les réactants pour être transformés en produits. Derrière ce second paramètre se cache l'idée que la réaction chimique est un événement rare, activé thermiquement.

Pour déterminer le mécanisme réactionnel d'une réaction, les chimistes expérimentateurs disposent donc de plusieurs outils : d'une part l'identification par des méthodes spectroscopiques par exemple, des éventuels intermédiaires réactionnels, et d'autre part la détermination des paramètres A et E_a de la loi d'Arrhénius à travers l'étude de l'évolution de la constante de vitesse apparente de la réaction en fonction de la température. Les chimistes théoriciens disposent quant à eux d'un outil complémentaire : la possibilité de construire la « surface d'énergie potentielle » associée à la réaction chimique étudiée.

2.2. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique

C'est probablement à René Marcelin^{9,10} que l'on doit l'utilisation de surfaces d'énergie potentielle en cinétique chimique. Sous cette appellation se cache la surface décrite par l'énergie totale d'un système moléculaire dont les noyaux seraient immobiles, lorsqu'elle est exprimée comme une

fonction des positions relatives de ces derniers. Un point de la surface correspond à une géométrie donnée du système. Par conséquent, une réaction chimique se traduit par un déplacement du point représentatif du système au cours de l'évolution de sa géométrie vers celle du ou des produit(s) à partir de celle du ou des réactif(s).

2.2.1. Coordonnées internes

Les positions relatives des différents noyaux atomiques constituant le système moléculaire peuvent être décrites à l'aide de divers paramètres géométriques tels que des distances interatomiques, des angles de valence ou encore des angles dièdres. Dans le cas d'un système moléculaire constitué de M noyaux, $3M-6$ paramètres géométriques indépendants permettent ainsi de décrire la géométrie. On parle de $3M-6$ coordonnées internes.¹ Compte-tenu de ce nombre, pour la plupart des réactions chimiques, la surface d'énergie potentielle est en réalité une hypersurface qu'il n'est pas possible de représenter dans l'espace à 3 dimensions.

2.2.2. Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle

Comme toute surface, la surface d'énergie potentielle peut présenter différents types de points critiques au sens topologique du terme :

- minimum local ou global
- maximum local ou global
- point de selle d'ordre 1, 2, 3..., ou $3M-7$.

Les minima, globaux ou locaux, correspondent à des géométries « stables » du système moléculaire. Typiquement, les points représentatifs des réactants, des produits et des intermédiaires réactionnels correspondent à des minima de la surface d'énergie potentielle.

2.2.3. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction

Il existe une infinité de chemins sur la surface d'énergie potentielle permettant de relier le point représentatif du ou des réactant(s) et le point représentatif du ou des produit(s). Tous sont appelés « chemins de réaction » et leurs abscisses curvilignes correspondent à autant de « coordonnées de

¹ On notera que dans le cas d'un système linéaire, ce nombre est porté à $3M-5$.

réaction ». Selon les barrières d'énergie à franchir, le fait que le système suive tel ou tel chemin est plus ou moins probable. Bien que dans la réalité toutes les molécules de réactants se transformant en produits ne le fassent pas obligatoirement en suivant le même chemin, on recherche les « chemins d'énergie minimum », définis comme ceux le long desquels chaque géométrie correspond à un minimum d'énergie selon toutes les coordonnées autres que la coordonnée de réaction. Pour une même réaction chimique, plusieurs chemins d'énergie minimum peuvent exister, comme ceci est mis en évidence sur la Figure 2-1.

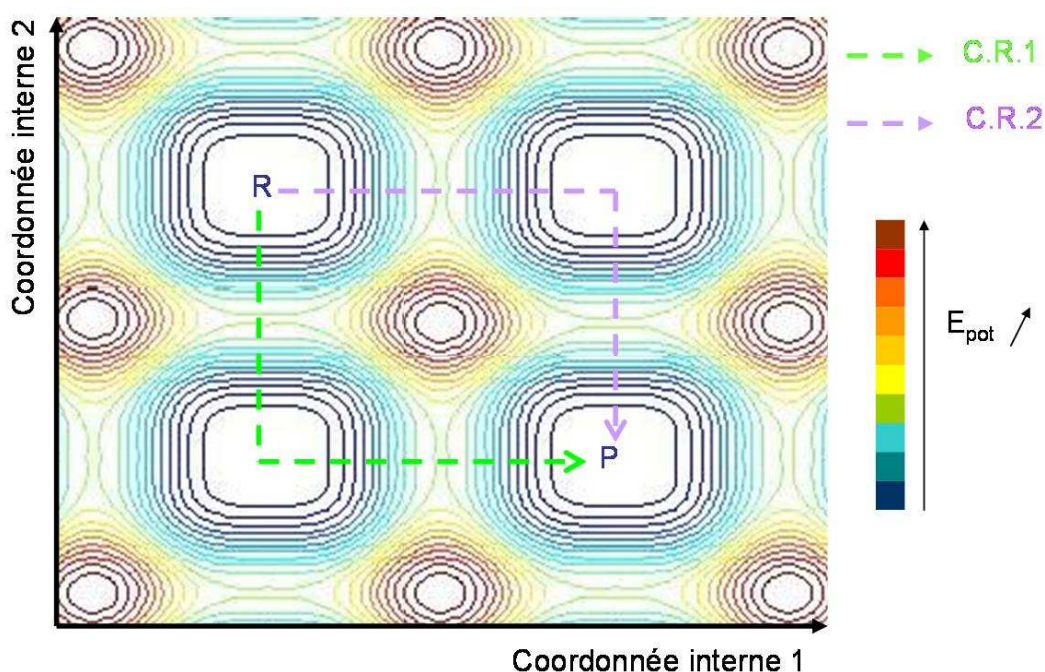


Figure 2-1. Projection d'une surface d'énergie potentielle à trois dimensions sur le plan défini par deux coordonnées internes. Il existe deux chemins d'énergie minimum pour relier le réactant R et le produit P. Les coordonnées de réaction associées, notées C.R.1 et C.R.2 sont respectivement représentées par des pointillés verts et des pointillés mauves.

Si la plus haute barrière d'énergie d'un chemin d'énergie minimum est en accord avec l'énergie d'activation déterminée expérimentalement, la coordonnée de réaction associée permet de proposer un mécanisme réactionnel acceptable pour la réaction chimique étudiée.

2.2.4. Etat de transition

Les maxima d'énergie potentielle selon les chemins d'énergie minimum correspondent en réalité à des points de selle d'ordre 1 de la surface d'énergie potentielle. Ils correspondent à un maximum d'énergie potentielle selon la coordonnée de réaction, et à un minimum d'énergie selon les 3M-7

autres coordonnées. On les appelle « états de transition ». Ils jouent un rôle particulier au regard de la théorie éponyme qui sera développée dans le paragraphe 2.3.1.

2.3. Exploitation de la surface d'énergie potentielle

Les surfaces d'énergie potentielle peuvent être construites par les méthodes de chimie quantique qui seront présentées dans le prochain chapitre. On comprend aisément que si l'on est capable de construire complètement la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, il sera possible de déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable. C'est en quelque sorte ce que proposent les méthodes dites de « dynamique *ab initio* »¹¹. Cependant, ce sont des méthodes très coûteuses en temps de calculs, et dans certains cas, il est possible d'obtenir des informations sur la vitesse d'un mécanisme réactionnel en ne calculant que certains points bien particuliers de la surface d'énergie potentielle. On parle alors de méthodes statiques. Ces dernières sont basées sur la théorie de l'état de transition développée au début du XX^{ème} siècle de façon simultanée par H. Eyring et par M. G. Evans et M. Polanyi^{12,13,14}.

2.3.1. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses^{15,16,17} :

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.
- Même lorsque réactants et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique.
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k est donnée par l'équation d'Eyring :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}\right) \text{ avec :} \quad (2-5)$$

k_B la constante de Boltzmann,

h la constante de Planck,

R la constante des gaz parfaits,

T la température,

$\Delta^\ddagger S^\circ$ l'entropie d'activation,

$\Delta^\ddagger H^\circ$ l'enthalpie d'activation,

$\Delta^\ddagger G^\circ$ l'enthalpie libre d'activation.

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés.

Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques du ou des réactant(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

L'équation d'Eyring introduit le même type de dépendance entre constante de vitesse d'une réaction élémentaire et température que la loi empirique d'Arrhénius. Cependant, l'énergie d'activation E_a que l'on peut déduire d'une étude cinétique expérimentale et l'enthalpie d'activation $\Delta^\ddagger H^\circ$ que l'on peut tirer du calcul de la surface d'énergie potentielle n'ont pas exactement la même signification physique. Il est important d'arriver à relier les deux afin de pouvoir établir une comparaison expérience/calcul. Ce lien dépend de la molécularité de la réaction élémentaire, ainsi que du milieu dans lequel elle se déroule (phase gazeuse / phase liquide). Ainsi, en phase gazeuse, il est clairement établi que :

$$E_a = \Delta^\ddagger H^\circ + RT(1 - \Delta n^\ddagger) \quad (2-6)$$

où $(1 - \Delta n^\ddagger)$ est défini comme la molécularité du processus.

En phase liquide, comme c'est le cas pour les réactions de formation des lésions de l'ADN étudiées dans ce travail, on considère généralement que le lien entre énergie d'activation et enthalpie d'activation est donnée par :

$$E_a \approx \Delta^\ddagger H^\circ + RT \quad (2-7)$$

2.3.2. Postulat de Hammond

Il est courant qu'un même ensemble de réactants puisse conduire à la formation de plusieurs produits concurrents. Au tout début de la réaction, bien avant que l'équilibre thermodynamique ne soit atteint, le produit majoritaire est celui qui a été formé le plus rapidement. On l'appelle le produit cinétique. Lorsque l'équilibre est atteint, c'est le produit le plus stable qui est majoritaire. On l'appelle le produit thermodynamique. Produit cinétique et produit thermodynamique ne sont pas nécessairement les mêmes, comme on peut le voir sur la Figure 2-2 où dans les quatre cas, P1 est le produit cinétique mais où il n'est le produit thermodynamique que dans les cas a, c et d.

Compte-tenu des barrières d'activation à franchir pour former les produits, les équilibres n'ont parfois pas le temps de s'établir et les réactions chimiques sont alors dites sous contrôle cinétique. Dans ce cas particulier, pour prévoir quel produit est formé majoritairement, il faut alors être capable de déterminer celui qui est associé à l'état de transition le plus stable. Grâce au postulat de Hammond,¹⁸ il n'est pas nécessaire pour cela de construire complètement la surface d'énergie potentielle. En effet, d'après ce postulat, lors d'une réaction exothermique l'état de transition ressemble d'un point de vue énergétique et structurel aux réactants (état de transition précoce) tandis que lors d'une réaction endothermique, il ressemble aux produits (état de transition tardif). Ceci est illustré sur la Figure 2-2 où dans les cas a et b qui correspondent à des réactions exothermiques l'énergie et la coordonnée de réaction des états de transition E.T.1 et E.T.2 sont plus proches de celles du réactant R que de celles des produits P1 et P2. A l'inverse, dans les cas c et d de réactions endothermiques, l'énergie et la coordonnée de réaction de E.T.1 et E.T.2 sont plus proches de celles de P1 et P2 que de celles de R. De ce fait, pour une réaction exothermique, il est possible de déterminer l'état de transition le plus stable en comparant les interactions entre réactants en début de réaction. Bien évidemment, à ce stade de la réaction, les interactions qui s'établissent entre les réactants ont tendance à déstabiliser le système moléculaire. Ce sont donc les interactions les moins déstabilisantes qui conduiront à l'état de transition le plus stable et donc au produit majoritaire. Dans le cas de réactions endothermiques, le même raisonnement est parfois

fait, ce qui revient à faire l'hypothèse dite de non-croisement illustrée par les cas c et d sur la Figure 2-2.

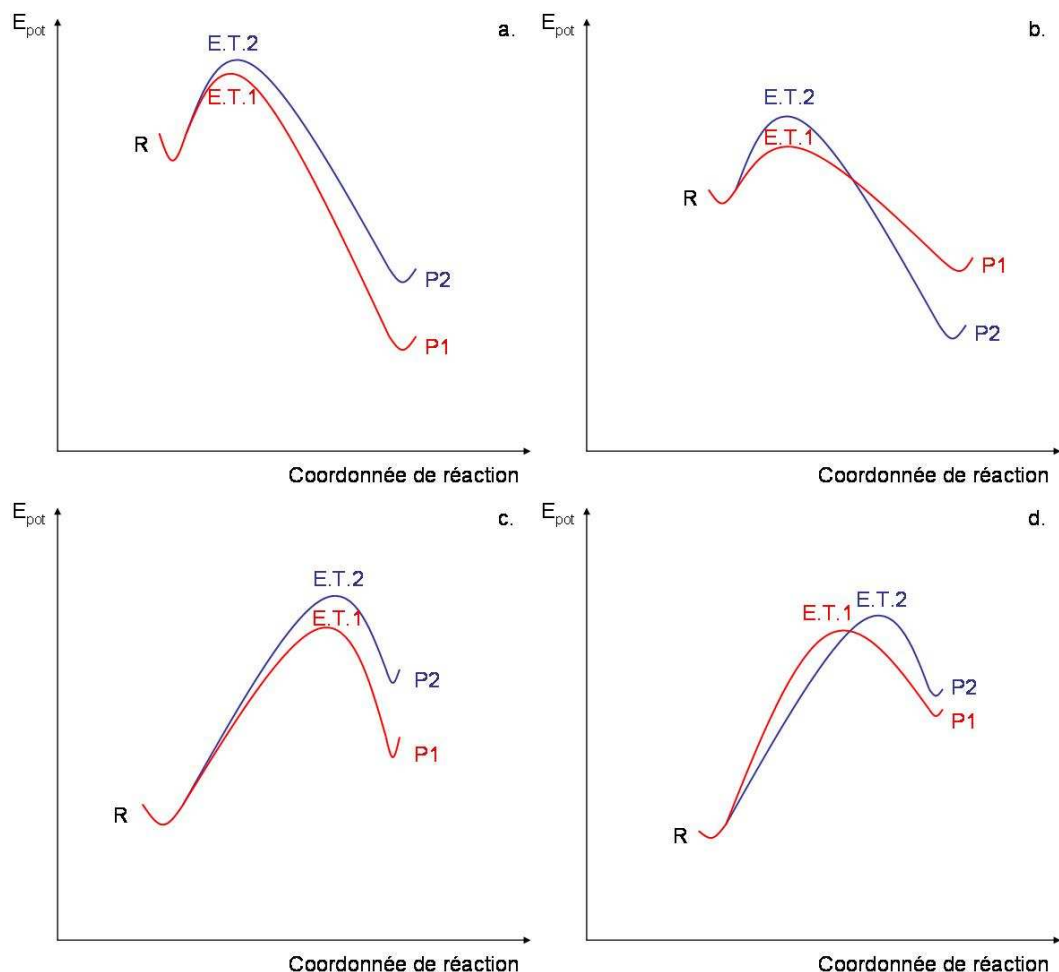


Figure 2-2. Profils d'énergie potentielle (E_{pot}) associés à la formation de deux produits concurrents P1 et P2 à partir du même réactant R. (a : réactions exothermiques sans croisement des profils d'énergie potentielle ; b : réactions exothermiques avec croisement des profils d'énergie potentielle ; c : réactions endothermiques sans croisement des profils d'énergie potentielle ; d : réactions endothermiques avec croisement des profils d'énergie potentielle).

L'utilisation du postulat de Hammond permet donc de conclure quant au résultat d'une réaction chimique à partir de la surface d'énergie potentielle située autour des réactants.

Conclusion

Dans ce chapitre, il apparaît que les surfaces d'énergie potentielle sont l'outil incontournable sur lequel s'appuient les chimistes théoriciens pour étudier le mécanisme réactionnel d'une réaction particulière, ou encore pour prévoir la réactivité d'un système moléculaire. Dans le cas des

réactions de formation de lésions de l'ADN traitées au cours de ce travail, ce sont les méthodes statiques d'exploration de la surface d'énergie potentielle, basées sur la théorie de l'état de transition, qui ont été privilégiées par rapport aux méthodes dynamiques. Les points des surfaces d'énergie potentielle qui ont été évalués l'ont été par des méthodes de chimie quantique qui seront présentées dans le chapitre 3. Puis, dans le chapitre 4, différentes théories qualitatives de la réactivité chimique, s'appuyant entre autres sur le Postulat de Hammond, seront détaillées. Ces modèles permettent de prévoir l'allure de la surface d'énergie potentielle autour des réactants sans avoir besoin de la construire et ainsi d'extrapoler l'allure de la surface autour de l'état de transition. Les calculs quantitatifs de chimie quantique seront plutôt utilisés pour déterminer des mécanismes réactionnels et les théories qualitatives de la réactivité pour rationaliser des différences de réactivité entre deux bases de l'ADN.

Références

- ¹ IUPAC, « Glossary of terms used in physical organic chemistry », Pure & Appl. Chem., 1994, 66, 1077-1184.
- ² IUPAC, « A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics », Pure & Appl. Chem., 1996, 68, 149-192.
- ³ P. W. Atkins et J. De Paula, « Chimie Physique », 2ème édition, De Boeck, 2004.
- ⁴ K. J. Laidler, « Rate-Controlling Step: A Necessary or Useful Concept? », J. Chem. Educ., 1988, 65, 250-254.
- ⁵ J. J. Hood, Phil. Mag., 1878, 6, 371.
- ⁶ J. J. Hood, Phil. Mag., 1885, 20, 323.
- ⁷ S. Arrhénius, Z. Phys. Chem., 1889, 4, 226, « Selected Readings in Chemical Kinetics », M. H. Back, K. J. Laidler, Eds. Pergamon: Oxford, 1967, pp. 31-35.
- ⁸ J. H. van't Hoff, « Etudes de dynamique chimique », F. Muller and Company, Amsterdam, 1884.
- ⁹ R. Marcelin, C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., 1914, 158, 116.
- ¹⁰ R. Marcelin, Thèse intitulée « Contributions à la cinétique physico-chimique », Gauthier-Villars, Paris, 1914.
- ¹¹ M. E. Tuckerman, « *Ab initio* molecular dynamics: basic concepts, current trends and novel applications », J. Phys.: Condens. Matter, 2002, 14, R1297-R1335.
- ¹² H. Eyring, « The Activated Complex in Chemical Reactions », J. Chem. Phys., 1935, 3, 107-115.
- ¹³ M. G. Evans et M. Polanyi, « Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution », Trans. Faraday Soc., 1935, 31, 875-894.
- ¹⁴ H. Eyring, « The Activated Complex and the Absolute Rate Of Chemical Reactions », Chem. Rev., 1935, 17, 65-77.
- ¹⁵ D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, « Current status of Transition-State Theory », J. Phys. Chem. 1996, 100, 12771-12800.
- ¹⁶ E. Wigner, « The transition state method », Trans. Faraday Soc. 1938, 34, 29-41.
- ¹⁷ K. J. Laidler, « Theories of chemical reaction rates », McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc., 1969
- ¹⁸ G. S. Hammond, « A correlation of reaction rates », J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 334-338.

Chapitre 3

Méthodes de Chimie Quantique

Introduction

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique permettent désormais de calculer et d'exploiter les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision. C'est ainsi qu'il est envisageable de réaliser des expériences dites *in silico* dans lesquelles, les réactions chimiques sont simulées sur ordinateur. Il est alors possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou bien encore des états de transition, ainsi que de comparer leurs énergies relatives, permettant ainsi le calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et la comparaison des constantes de vitesse de réaction. Les méthodes de chimie quantique permettent également de calculer diverses propriétés électroniques des systèmes moléculaires, permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou tout du moins la rationalisation de leur réactivité. Ce dernier point sera plutôt détaillé dans le chapitre 4.

3.1. Construction de la surface d'énergie potentielle

Deux grandes catégories de méthodes de chimie quantique permettent de construire la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, ou tout du moins une partie de celle-ci : celles qui sont basées sur la fonction d'onde, et celles qui sont basées sur la densité électronique. Même si au cours de ce travail, nous avons presque exclusivement fait appel à des méthodes dérivées de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT pour *Density Functional Theory*),

nous avons choisi dans ce chapitre de présenter également les méthodes basées sur la fonction d'onde afin de fournir un aperçu des différentes méthodes de chimie quantique disponibles.^{1,2,3,4}

3.1.1. A partir de méthodes basées sur la fonction d'onde

3.1.1.1 Equation de Schrödinger

3.1.1.1.1 Fonction d'onde et équation d'onde - En mécanique quantique⁵, l'état d'un système moléculaire composé de M noyaux atomiques et N électrons est décrit par une fonction d'onde Ψ , qui dépend des $3M$ coordonnées spatiales $\{\vec{R}_I\}_{I \in [1;M]}$ des noyaux et des $4N$ coordonnées, $3N$ spatiales et N de spin, des électrons $\{\tau_i = (\vec{r}_i, \sigma_i)\}_{i \in [1;N]}$. Les énergies permises pour le système sont les valeurs propres de l'opérateur hamiltonien \hat{H} . Ces valeurs propres E_k ainsi que les fonctions d'onde ψ_k correspondant aux états stationnaires associés sont déterminées par l'équation d'onde (3-1) :

$$\hat{H}\psi_k = E_k\psi_k \quad (3-1)$$

3.1.1.1.2. Equation de Schrödinger - L'hamiltonien d'un système moléculaire non relativiste est composé d'un opérateur d'énergie cinétique (\hat{T}) et d'un opérateur d'énergie potentielle (\hat{U}). Le premier décrit l'énergie cinétique des noyaux (\hat{T}_n) et celle des électrons (\hat{T}_e) tandis que le second rend compte de la répulsion entre les noyaux (\hat{U}_{nn}), de la répulsion entre les électrons (\hat{U}_{ee}) et de l'attraction entre noyaux et électrons (\hat{U}_{ne}). Avec des notations usuelles, l'hamiltonien moléculaire s'écrit donc de la façon suivante:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{U} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{U}_{nn} + \hat{U}_{ee} + \hat{U}_{ne} \text{ avec } \begin{cases} \hat{T}_n = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{I=1}^M \frac{\Delta_I}{M_I} \\ \hat{T}_e = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^N \frac{\Delta_i}{m_e} \\ \hat{U}_{nn} = \sum_{I=1}^M \sum_{J \neq I}^M \frac{Z_I Z_J e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{IJ}} \\ \hat{U}_{ee} = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \\ \hat{U}_{ne} = -\sum_{I=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ii}} \end{cases} \quad (3-2)$$

L'utilisation des unités atomiques, rappelées dans le Tableau 3-1, permet de simplifier cette expression :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \Delta_i - \sum_{I=1}^M \frac{\Delta_I}{M_I} + \sum_{I=1}^M \sum_{J \neq I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{I=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_I}{r_{Ii}} \quad (3-3)$$

Tableau 3-1. Unités atomiques

Grandeur	Nom	Symbole	Valeur en unité SI ⁶
charge	charge électrique élémentaire	e	1,602 176 53 (14).10 ⁻¹⁹ C
masse	masse de l'électron	m_e	9,109 3826 (16).10 ⁻³¹ kg
action	constante de Planck réduite	\hbar	1,054 571 68 (18).10 ⁻³⁴ J s
longueur	rayon de Bohr	$a_0 = \frac{4\pi\epsilon_0}{m_e e^2}$	0,529 177 2108 (18).10 ⁻¹⁰ m
énergie	énergie de Hartree	$E_h = \frac{\hbar^2}{m_e a_0^2}$	4,359 744 17 (75).10 ⁻¹⁸ J

L'équation permettant d'obtenir les états stationnaires du système est ainsi donnée par :

$$\sum_{i=1}^N \Delta_i \psi_k + \sum_{I=1}^M \frac{\Delta_I \psi_k}{M_I} + \left(E_k - \sum_{I=1}^M \sum_{J \neq I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{I=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_I}{r_{Ii}} \right) \psi_k = 0 \quad (3-4)$$

C'est l'équation de Schrödinger⁷ non-relativiste indépendante du temps.

3.1.1.2. Du problème moléculaire au problème électronique

3.1.1.2.1. Hamiltonien électronique - Compte-tenu de ce qui précède, l'hamiltonien moléculaire

\hat{H} peut arbitrairement être décomposé de la façon suivante :

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{H}_{elec} \quad (3-5)$$

$$\text{avec } \hat{H}_{elec} = \hat{T}_e + \hat{U}_{ee} + \hat{U}_{ne} + \hat{U}_{nn} \text{ (hamiltonien électronique)} \quad (3-6)$$

Si l'on note E_{elec}^j et φ_{elec}^j les valeurs et fonctions propres de l'hamiltonien électronique, la fonction d'onde totale du système peut alors s'écrire comme une combinaison linéaire infinie des fonctions φ_{elec}^j où les coefficients dépendent des coordonnées nucléaires :

$$\psi_k \left(\left\{ \vec{R}_I \right\}_{I \in [1, M]}, \left\{ \tau_i \right\}_{i \in [1, N]} \right) = \sum_{j=0}^{+\infty} \varphi_{elec}^j \left(\left\{ \vec{R}_I \right\}_{I \in [1, M]}, \left\{ \tau_i \right\}_{i \in [1, N]} \right) \phi_{nucl, k}^j \left(\left\{ \vec{R}_I \right\}_{I \in [1, M]} \right) \quad (3-7)$$

Avec cette écriture de la fonction d'onde totale du système, l'équation de Schrödinger s'écrit :

$$\sum_{j=0}^{+\infty} \left(\hat{T}_n \right) \left(\varphi_{elec}^j \phi_{nucl, k}^j \right) + \sum_{j=0}^{+\infty} \left(\hat{H}_{elec} \right) \left(\varphi_{elec}^j \phi_{nucl, k}^j \right) = E_k \sum_{j=0}^{+\infty} \varphi_{elec}^j \phi_{nucl, k}^j \quad (3-8)$$

Or :

$$\sum_{j=0}^{+\infty} \left(\hat{T}_n \right) \left(\varphi_{elec}^j \phi_{nucl, k}^j \right) = \sum_{j=0}^{+\infty} \left(\hat{T}_n \varphi_{elec}^j \right) \phi_{nucl, k}^j + \sum_{j=0}^{+\infty} \varphi_{elec}^j \left(\hat{T}_n \phi_{nucl, k}^j \right) - \hbar^2 \sum_{j=0}^{+\infty} \sum_{I=1}^M \frac{(\vec{\nabla}_I \varphi_{elec}^j)(\vec{\nabla}_I \phi_{nucl, k}^j)}{M_I} \quad (3-9)$$

L'équation (3-8) peut donc aussi s'écrire :

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^{+\infty} \left(\hat{T}_n \varphi_{elec}^j \right) \phi_{nucl, k}^j + \sum_{j=0}^{+\infty} \varphi_{elec}^j \left(\hat{T}_n + E_{elec}^j \right) \left(\phi_{nucl, k}^j \right) - \hbar^2 \sum_{j=0}^{+\infty} \sum_{I=1}^M \frac{(\vec{\nabla}_I \varphi_{elec}^j)(\vec{\nabla}_I \phi_{nucl, k}^j)}{M_I} \\ = E_k \sum_{j=0}^{+\infty} \varphi_{elec}^j \phi_{nucl, k}^j \end{aligned} \quad (3-10)$$

ou encore :

$$\begin{aligned} \left[\sum_{j=0}^{+\infty} \left\langle \varphi_{elec}^l \left| \hat{T}_n \right| \varphi_{elec}^j \right\rangle \phi_{nucl, k}^j \right] + \left(\hat{T}_n + E_{elec}^l \right) \left(\phi_{nucl, k}^l \right) - \hbar^2 \sum_{j=0}^{+\infty} \sum_{I=1}^M \frac{\left\langle \varphi_{elec}^l \left| \vec{\nabla}_I \right| \varphi_{elec}^j \right\rangle (\vec{\nabla}_I \phi_{nucl, k}^j)}{M_I} \\ = E_k \phi_{nucl, k}^l \end{aligned} \quad (3-11)$$

3.1.1.2.2. Approximation adiabatique - Dans le cas de réactions chimiques adiabatiques, *i.e.* n'impliquant qu'une seule surface électronique, on néglige tous les termes qui couplent deux états électroniques différents, ce qui permet de simplifier l'équation précédente de la façon suivante :

$$\left[\left\langle \varphi_{elec}^l \left| \hat{T}_n \right| \varphi_{elec}^l \right\rangle + \hat{T}_n + E_{elec}^l - \hbar^2 \sum_{I=1}^M \frac{\left\langle \varphi_{elec}^l \left| \vec{\nabla}_I \right| \varphi_{elec}^l \right\rangle}{M_I} \vec{\nabla}_I \right] \phi_{nucl, k}^l = E_k \phi_{nucl, k}^l \quad (3-12)$$

On peut montrer que dans le cas de fonctions électroniques non dégénérées, $\left\langle \varphi_{elec}^l \left| \vec{\nabla}_I \right| \varphi_{elec}^l \right\rangle = 0$, ce qui permet d'écrire :

$$\left[\left\langle \varphi_{elec}^l \left| \hat{T}_n \right| \varphi_{elec}^l \right\rangle + \hat{T}_n + E_{elec}^l \right] \phi_{nucl, k}^l = E_k \phi_{nucl, k}^l \quad (3-13)$$

3.1.1.2.3. Approximation de Born-Oppenheimer - En réactivité chimique il est commun de se placer dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer.⁸ A la base de cette approximation

se trouve la très grande différence de masse entre électrons et noyaux. En effet, les noyaux, bien plus lourds que les électrons, possèdent une énergie cinétique bien plus faible que celle des électrons. Il est alors usuel de faire l'approximation $\langle \phi_{elec}^l | \hat{T}_n | \phi_{elec}^l \rangle \approx 0$ d'où :

$$\left[\hat{T}_n + E_{elec}^l \right] \phi_{nucl,k}^l = E_{k,l} \phi_{nucl,k}^l \quad (3-14)$$

C'est cette dernière équation qui permet d'affirmer que dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer les noyaux atomiques se déplacent sur une surface d'énergie potentielle solution de l'équation de Schrödinger électronique :

$$\hat{H}_{elec} \phi_{elec}^j = E_{elec}^j \phi_{elec}^j \quad (3-15)$$

On résout cette équation pour une position fixe des noyaux. Ainsi l'opérateur répulsion entre les noyaux est une constante qui dépend paramétriquement des coordonnées nucléaires :

$$\hat{U}_{nn} = U_{nn} \left(\{ \vec{R}_I \}_{I \in [1;M]} \right).$$

Cette approximation est largement utilisée parmi les chimistes théoriciens qui étudient des mécanismes réactionnels à l'état fondamental. Nous ferons nous aussi cette approximation. Il faut cependant être conscient du fait qu'au voisinage d'un état de transition, la fonction électronique varie de manière importante, de sorte qu'il est tout à fait possible que l'approximation adiabatique et par conséquent l'approximation de Born-Oppenheimer ne soient plus valides.⁹

3.1.1.2.4. Condition de normalisation - Si la fonction d'onde électronique n'a pas de sens physique, son module au carré représente la densité de probabilité de présence des électrons et impose que soit respectée l'équation suivante :

$$\int \dots \int \left| \phi_{elec} \left(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_i, \sigma_i, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N \right) \right|^2 d\vec{r}_1 d\sigma_1 \dots d\vec{r}_i d\sigma_i \dots d\vec{r}_N d\sigma_N = 1 \quad (3-16)$$

La fonction d'onde électronique doit donc être normée.

3.1.1.2.5. Principe d'antisymétrie - Les électrons, qui ont un spin demi-entier, sont des fermions. A ce titre, le postulat de symétrisation de la mécanique quantique impose que la fonction d'onde électronique soit antisymétrique vis-à-vis de l'échange de deux électrons, ce qui peut se traduire par :

$$\phi_{elec} \left(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_i, \sigma_i, \dots, \vec{r}_j, \sigma_j, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N \right) = -\phi_{elec} \left(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_j, \sigma_j, \dots, \vec{r}_i, \sigma_i, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N \right) \quad (3-17)$$

3.1.1.3. Méthode Hartree-Fock

Les mouvements des électrons d'un système moléculaire sont corrélés ; d'une part car ce sont des anions, et d'autre part car ce sont des fermions. Pour cette raison, l'état d'un électron ne peut être déterminé indépendamment de celui des autres électrons. Par contre, il existe une approximation qui consiste à ramener le problème à une seule particule se mouvant au sein d'un potentiel moyen causé par la présence de ses partenaires. C'est l'approximation de Hartree-Fock,^{1011,12} appelée aussi parfois approximation de champ moyen. Elle ne traite pas de manière très satisfaisante la corrélation électronique mais nous allons la présenter car elle est à la base de nombreuses méthodes de chimie quantique modernes plus « exactes ».

3.1.1.3.1. Approximation orbitale - La première étape de l'approximation de Hartree-Fock est l'approximation orbitale qui consiste à exprimer la fonction d'onde polyélectronique comme une combinaison de fonctions d'onde monoélectroniques χ_i que l'on appelle spin-orbitales.

3.1.1.3.2. Déterminants de Slater - La façon la plus simple d'écrire l'approximation orbitale tout en respectant les conditions d'antisymétrie et de normalisation est d'écrire la fonction d'onde polyélectronique sous la forme d'un monodéterminant dit de Slater¹³ où les spin-orbitales ont été choisies de façon à être orthogonales et normées. Dans le cas d'un système à N électrons où la fonction d'onde polyélectronique est construite à partir de N spin-orbitales occupées, le monodéterminant de Slater s'écrit de la façon suivante :

$$\varphi_{elec} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_N(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_N(N) \end{vmatrix}; \langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (3-18)$$

Cette expression tient également compte de l'indiscernabilité entre les électrons. C'est dans le choix de cette forme bien particulière pour la fonction d'onde polyélectronique que réside la principale source de l'approximation de Hartree-Fock.

3.1.1.3.3. Principe variationnel - L'état électronique fondamental d'un système moléculaire peut alors être déterminé par utilisation du principe variationnel. D'après ce dernier, pour toute fonction d'onde normalisée et antisymétrique, la valeur moyenne de l'hamiltonien électronique sera toujours supérieure à l'énergie électronique fondamentale exacte. Ainsi la meilleure fonction d'onde polyélectronique est la fonction d'onde normalisée et antisymétrique qui conduira à la plus

faible valeur moyenne de l'hamiltonien électronique, ce qui peut se traduire par les deux équations suivantes :

$$\langle \phi_{elec,essai} | \hat{H}_{elec} | \phi_{elec,essai} \rangle \geq E_{elec}^0 \quad (3-19)$$

$$E_{elec}^0 = \min_{\phi_{elec,essai}} \langle \phi_{elec,essai} | \hat{H}_{elec} | \phi_{elec,essai} \rangle \quad (3-20)$$

où les fonctions $\phi_{elec,essai}$ sont des fonctions d'onde normalisées et antisymétriques.

Dans la méthode Hartree-Fock, la minimisation de la valeur moyenne de l'hamiltonien électronique se fait uniquement dans le sous-ensemble des monodéterminants de Slater normalisés. La contrainte d'orthonormalité entre les spin-orbitales se traduit par l'équation (3-21) :

$$S_{ik} = \int \chi_i(1) \chi_k(1) d\tau_1 = \delta_{ik} \quad (3-21)$$

En introduisant des multiplicateurs de Lagrange ε_{ik} , l'équation à résoudre est la suivante :

$$\delta \langle \phi_{elec,essai} | \hat{H}_{elec} | \phi_{elec,essai} \rangle - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^N \varepsilon_{ik} \delta S_{ik} = 0 \quad (3-22)$$

qui conduit à :

$$\left\{ h(1) + \sum_{k=1}^N J_k(1) - K_k(1) \right\} \chi_i(1) = \sum_{k=1}^N \varepsilon_{ik} \chi_k(1) \quad (3-23)$$

$$\text{avec } h(1) = -\frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{l=1}^M \frac{Z_l}{r_{il}} \quad (3-24)$$

$J_k(1)$ est appelé opérateur de Coulomb. Il est défini par les équations (3-25) et (3-26).

$$J_k(1) = \int \frac{|\chi_k(2)|^2}{r_{12}} d\tau_2 \quad (3-25)$$

tel que

$$J_k(1) \chi_i(1) = \left[\int \frac{\chi_k^*(2) \chi_k(2)}{r_{12}} d\tau_2 \right] \chi_i(1) \quad (3-26)$$

Il représente le potentiel moyen créé en τ_1 par un électron présent dans la spin-orbitale χ_k . Ainsi la somme des opérateurs de Coulomb qui apparaît dans l'équation (3-23) permet de rendre compte du potentiel moyen ressenti par l'électron 1 dû à la présence des N-1 autres électrons.

$K_k(1)$ est appelé opérateur d'échange et est défini par l'équation (3-27) :

$$K_k(1)\chi_i(1) = \left[\int \frac{\chi_k^*(2)\chi_i(2)}{r_{12}} d\tau_2 \right] \chi_k(1) \quad (3-27)$$

On ne peut pas en donner une interprétation classique. Son origine est purement quantique et vient du caractère antisymétrique de la fonction d'onde polyélectronique d'essai.

3.1.1.3.4. Equations canoniques de Hartree-Fock - Il existe une transformation unitaire des spin-orbitales qui diagonalise la matrice des multiplicateurs de Lagrange et conduit ainsi aux équations canoniques de Hartree-Fock :

$$f(1)\chi'_i(1) = \varepsilon_i \chi'_i(1) \quad (3-28)$$

$$\text{avec } f(1) = h(1) + \sum_{k=1}^N J_k(1) - K_k(1) \text{ l'opérateur de Fock} \quad (3-29)$$

Les coefficients ε_i correspondent alors aux énergies des spin-orbitales associées.

L'énergie électronique est alors donnée par :

$$E_{elec}^0 = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + U_{nn} \quad (3-30)$$

$$\text{avec } J_{ij} = \iint \chi'_i(\tau_1) \chi_i^*(\tau_1) \frac{1}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \chi_j^*(\tau_2) \chi'_j(\tau_2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3-31)$$

$$K_{ij} = \iint \chi_i^*(\tau_1) \chi'_j(\tau_1) \frac{1}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \chi'_i(\tau_2) \chi_j^*(\tau_2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3-32)$$

3.1.1.3.5. Formalismes RHF et UHF - Afin de résoudre les équations canoniques de Hartree-Fock et être en mesure de trouver une expression pour la fonction d'onde polyélectronique, il est nécessaire de donner une forme aux spin-orbitales. Il est usuel d'exprimer ces dernières comme le produit d'une fonction spatiale (ou orbitale spatiale) $\varphi_i(\vec{r})$ et d'une fonction de spin $s(\sigma)$ qui ne peut prendre que deux valeurs opposées notées α et β .

$$\chi_i(\tau) = \varphi_i(\vec{r}) \otimes s(\sigma) \quad (3-33)$$

Deux formalismes différents ont été développés, connus sous les noms respectifs de RHF et UHF pour *Restricted closed-shell Hartree-Fock* et *Unrestricted open-shell Hartree-Fock*.

Le formalisme RHF impose que chaque orbitale spatiale décrive deux électrons, un de spin α et un second de spin β . Ainsi, $\frac{K}{2}$ orbitales spatiales permettent de construire K spin-orbitales. On ne peut donc utiliser ce formalisme que pour des systèmes où tous les électrons sont appariés, i.e. des systèmes à couches fermées.

$$\chi_i(\tau) = \begin{cases} \varphi_j(\vec{r}) \otimes \alpha(\sigma) \\ \varphi_j(\vec{r}) \otimes \beta(\sigma) \end{cases}; i \in [1, K], j \in \left[1, \frac{K}{2}\right] \quad (3-34)$$

Au contraire, dans le formalisme UHF, il n'y a aucune restriction sur la forme des orbitales spatiales et deux électrons appariés peuvent tout à fait être décrits à l'aide de deux fonctions spatiales distinctes. K orbitales spatiales sont alors nécessaires pour construire K spin-orbitales. Le formalisme UHF est principalement utilisé pour décrire des systèmes moléculaires avec une couche ouverte.

$$\chi_i(\tau) = \begin{cases} \varphi_j^\alpha(\vec{r}) \otimes \alpha(\sigma) \\ \varphi_j^\beta(\vec{r}) \otimes \beta(\sigma) \end{cases}; i \in [1, K], j \in \left[1, \frac{K}{2}\right] \quad (3-35)$$

Les orbitales spatiales sont à leur tour exprimées comme combinaisons linéaires de fonctions de bases θ_l . Nous reviendrons un peu plus tard sur ce point.

$$\text{RHF : } \varphi_j = \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} c_{lj} \theta_l \quad (3-36)$$

$$\text{UHF : } \begin{cases} \varphi_j^\alpha = \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} c_{lj}^\alpha \theta_l \\ \varphi_j^\beta = \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} c_{lj}^\beta \theta_l \end{cases} \quad (3-37)$$

Le fait d'exprimer chaque spin-orbitale comme une combinaison linéaire finie de fonctions de base constitue une approximation supplémentaire, qui est généralement appelée approximation LCAO pour *Linear Combination of Atomic Orbitals*.

3.1.1.3.6. Equations de Roothaan-Hall et de Pople-Nesbet - Dans le formalisme RHF, après intégration sur la variable de spin, les équations canoniques de Hartree-Fock se traduisent par :

$$f(1) \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} c_{lj} \theta_l = \varepsilon_j \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} c_{lj} \theta_l \quad (3-38)$$

Après définition d'une matrice F de Fock, d'une matrice S de recouvrement, d'une matrice carrée C de coefficient et d'une matrice diagonale E d'énergie orbitale telles que :

$$F_{kl} = \int \theta_k^*(1) f(1) \theta_l(1) d\vec{r}_1 \quad (3-39)$$

$$S_{kl} = \int \theta_k^*(1) \theta_l(1) d\vec{r}_1 \quad (3-40)$$

$$C_{kl} = c_{kl} \quad (3-41)$$

$$E_{ii} = \varepsilon_i \quad (3-42)$$

résoudre les équations canoniques de Hartree-Fock revient à résoudre les équations dites de Roothaan-Hall^{14,15} :

$$\sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} F_{kl} C_{lj} = \varepsilon_j \sum_{l=1}^{\frac{K}{2}} S_{kl} C_{li} \quad (3-43)$$

équivalentes à l'équation matricielle :

$$FC = SCE \quad (3-44)$$

Dans le cas du formalisme UHF, ne pas imposer d'avoir la même orbitale spatiale pour décrire deux électrons appariés conduit à la définition de deux matrices de coefficients C^α et C^β . Cela suppose aussi que les deux spin-orbitales de deux électrons appariés n'ont pas la même énergie, ce qui permet de définir deux matrices diagonales d'énergie orbitale E^α et E^β . Enfin, deux types d'opérateurs de Coulomb et d'échange peuvent être définis, conduisant à deux opérateurs et deux matrices de Fock :

$$f^\alpha(1) = h(1) + \sum_{k=1}^{N_\alpha} [J_k^\alpha(1) - K_k^\alpha(1)] + \sum_{k=1}^{N_\beta} J_k^\beta(1) \quad (3-45)$$

où N_α et N_β sont respectivement le nombre d'électrons de spin α et β .

$$f^\beta(1) = h(1) + \sum_{k=1}^{N_\beta} [J_k^\beta(1) - K_k^\beta(1)] + \sum_{k=1}^{N_\alpha} J_k^\alpha(1) \quad (3-46)$$

$$F_{kl}^\alpha = \int \theta_k^*(\vec{r}_1) f^\alpha(1) \theta_l(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 \quad (3-47)$$

$$F_{kl}^\beta = \int \theta_k^*(\vec{r}_1) f^\beta(1) \theta_l(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 \quad (3-48)$$

les équations de Roothaan-Hall du formalisme RHF sont alors remplacées par les équations dites de Pople-Nesbet^{16,17,18} :

$$\sum_{l=1}^K F_{kl}^{\alpha} C_{li}^{\alpha} = \epsilon_i^{\alpha} \sum_{l=1}^K S_{kl} C_{li}^{\alpha} \quad (3-49)$$

$$\sum_{l=1}^K F_{kl}^{\beta} C_{li}^{\beta} = \epsilon_i^{\beta} \sum_{l=1}^K S_{kl} C_{li}^{\beta} \quad (3-50)$$

équivalentes aux équations matricielles :

$$F^{\alpha} C^{\alpha} = S C^{\alpha} E^{\alpha} \quad (3-51)$$

$$F^{\beta} C^{\beta} = S C^{\beta} E^{\beta} \quad (3-52)$$

On notera que ces deux équations sont couplées et doivent être résolues simultanément.

3.1.1.3.7. Procédure SCF - Dans l'un ou dans l'autre des deux formalismes, les opérateurs de Fock dépendent de leurs fonctions propres au travers des opérateurs de Coulomb et d'échange. A ce titre une résolution par itération s'impose, qui porte le nom de procédure SCF pour *Self-Consistent Field* (champ auto-cohérent en français). La démarche est la suivante :

1. Spécifier le système moléculaire d'intérêt (nature des noyaux atomiques : $\{Z_I\}_{I \in [1,M]}$, nombre d'électrons : N , position des noyaux atomiques : $\{\vec{R}_I\}_{I \in [1,M]}$) et un jeu de fonction de bases : $\{\theta_I\}_{I \in [1,K]}$.
2. Construire un jeu de spin-orbitales initial.
3. Construire la ou les matrices de Fock.
4. Résoudre les équations de Roothaan-Hall ou de Pople-Nesbet et obtenir ainsi un nouveau jeu de spin-orbitales.
5. Regarder si les critères de convergence sont atteints. Si oui, passer à l'étape suivante, si non, revenir à l'étape 3.
6. La solution obtenue peut être utilisée pour caractériser l'énergie et la structure électronique du système moléculaire spécifié en à l'étape 1.

3.1.1.3.8. Les fonctions de base - Les fonctions de base sont des fonctions spatiales qui doivent permettre de décrire la distribution électronique au sein d'un système moléculaire. Plus le nombre de fonctions de bases utilisées est important, meilleure sera la fonction d'onde polyélectronique

obtenue par application du principe variationnel. Néanmoins, le temps d'obtention d'une solution par la méthode Hartree-Fock est proportionnel au nombre de fonctions de base à la puissance 4. Le choix du jeu de fonctions utilisées est donc le résultat d'un compromis entre rapidité de calcul et qualité du résultat.

En chimie moléculaire, deux grands types de fonctions de base sont utilisées : celles de type Slater¹³ (STO pour *Slater Type Orbital*) et celles de type Gaussienne¹⁹ (GTO pour *Gaussian Type Orbital*). Elles ont la forme suivante :

$$\text{STO} : \theta(\zeta, n, l, m; \vec{r} - \vec{R}_I, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp(-\zeta |\vec{r} - \vec{R}_I|) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (3-53)$$

$$\text{GTO} : \theta(\alpha, l, m, n; \vec{r} - \vec{R}_I, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp(-\alpha |\vec{r} - \vec{R}_I|^2) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (3-54)$$

Ces fonctions sont centrées sur un atome défini par sa position \vec{R}_I , afin de pouvoir décrire le comportement d'une orbitale atomique. Si les fonctions de type Slater ont une forme correcte près et loin du noyau, ce n'est pas le cas des fonctions de type Gaussienne qui ont la mauvaise forme au voisinage du noyau et décroissent trop rapidement lorsqu'on s'en éloigne. Néanmoins l'utilisation des GTO est plus répandue que celle des STO car le produit de deux fonctions gaussiennes est une fonction gaussienne intégrable et dérivable analytiquement alors que celui de deux fonctions de type Slater ne peut être intégré que numériquement.

Dans le cas des GTO, pour obtenir des fonctions de base de meilleure qualité, chaque fonction est construite par combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes primitives de façon à obtenir ce que l'on appelle une contraction de fonctions gaussiennes (CGF) :

$$\theta_k(\vec{r} - \vec{R}_I) = P(l, n, m; \vec{r} - \vec{R}_I) \sum_{j=1}^L d_{jk} \exp(-\alpha_{jk} |\vec{r} - \vec{R}_I|^2) \quad (3-55)$$

où L est la longueur de la contraction, les d_{jk} sont les coefficients de contraction et les α_{jk} sont les exposants des gaussiennes primitives.

Les différents coefficients et paramètres nécessaires à l'expression des CGF sont fixés et permettent de définir une base de fonctions. Il existe un certain nombre de bases standard optimisées afin de permettre la description des structures électroniques. La principale difficulté réside dans le choix d'une base suffisamment étendue pour permettre une bonne description des systèmes d'intérêt dans la limite des ressources informatiques disponibles.

Selon le nombre de CGF utilisées pour décrire les orbitales atomiques d'un atome, on distingue différentes classes de bases :

- *Les bases minimales* : Elles ne comportent qu'une seule contraction par orbitale atomique. Ainsi, pour l'atome de carbone, une base minimale est composée d'une seule contraction de gaussiennes pour chaque orbitale atomique, à savoir 1s, 2s et 2p_x, 2p_y, 2p_z.
- *Les bases double- ξ (ou triple- ξ , quadruple- ξ quintuple- ξ , ...)* : Elles sont construites à partir de 2 (ou 3, 4, 5, ...) contractions de fonctions gaussiennes par orbitale atomique, ceci permettant de décrire la fonction d'onde avec plus de souplesse et de précision. Par exemple, pour l'atome de carbone, une base double- ξ contient deux contractions de fonctions gaussiennes pour représenter chaque orbitale atomique, qui sont désignées par 1s, 1s', 2s, 2s', 2p_x, 2p_x', 2p_y, 2p_y', 2p_z et 2p_z'.
- *Les bases dites « split-valence »* : Elles utilisent une seule contraction de gaussienne pour décrire les niveaux de cœur mais augmentent ce nombre pour décrire les niveaux de valence. Ainsi pour l'atome de carbone, la base de Pople²⁰ notée 6-311G, qui est une base split-valence triple- ξ utilise une seule contraction de gaussiennes pour décrire l'orbitale atomique 1s (le chiffre 6 indique qu'il s'agit d'une contraction de 6 gaussiennes), et 3 contractions pour décrire les orbitales 2s et 2p : 2s, 2s', 2s'', 2p_x, 2p_x', 2p_x'', 2p_y, 2p_y', 2p_y'', 2p_z, 2p_z' et 2p_z'' (les chiffres 3, 1 et 1 indiquent que parmi ces trois contractions, il y en a une de 3 gaussiennes et deux d'une seule gaussienne).

Des fonctions supplémentaires peuvent être ajoutées aux bases standard afin d'en améliorer la qualité parmi lesquelles les *fonctions de polarisation* et les *fonctions diffuses*. Les premières correspondent à des orbitales de moments angulaires élevés pour permettre de rendre compte du caractère anisotrope de la densité électronique autour des noyaux dans une molécule. Par exemple l'ajout de fonctions de symétrie p permet de polariser des fonctions de symétrie s, et de fonctions de symétrie d de polariser des fonctions de symétrie p. Les secondes utilisent de petits coefficients dans les gaussiennes pour permettre de décrire la présence d'une densité électronique loin des noyaux. Leur utilisation est particulièrement recommandée pour décrire la structure électronique des anions ou de molécules faiblement liées.

3.1.1.3.9. Les limites de la méthode Hartree-Fock - La méthode Hartree-Fock est connue pour son incapacité à décrire correctement l'énergie de dissociation de la molécule de dihydrogène en deux atomes d'hydrogène. Ceci est dû au fait qu'elle ne prend en compte que très peu la corrélation électronique, et ceci pour deux raisons principales :

- d'une part, en imposant que la fonction d'onde électronique soit un monodéterminant de Slater alors que dans le cas de niveaux dégénérés, plusieurs déterminants peuvent avoir des énergies comparables et avoir une contribution du même ordre à la fonction d'onde électronique (*corrélacion statique*).
- d'autre part en traitant la répulsion électronique comme l'effet moyen ressenti par un électron dû à la présence des N-1 autres alors qu'il s'agit d'interactions électrostatiques instantanées entre un électron et les autres (*corrélacion dynamique*).

3.1.1.4. Un mot sur les méthodes post-Hartree-Fock

3.1.1.4.1. Théories des perturbations - Pour tenir compte de la corrélation électronique, les méthodes dites de perturbation écrivent l'hamiltonien électronique \hat{H}_{elec} comme la somme de deux termes : un hamiltonien de référence \hat{H}_0 dont on connaît les fonctions et valeurs propres, et un hamiltonien de perturbation qui peut s'écrire $\lambda \hat{V}$.

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad (3-56)$$

La fonction d'onde fondamentale ϕ_{elec}^0 de l'hamiltonien total et l'énergie E_{elec}^0 associée peuvent alors être décrites comme des polynômes infinis de λ .

$$\phi_{elec}^0 = \sum_{i=0}^{\infty} \phi^{(i)} \lambda^i \quad (3-57)$$

$$E_{elec}^0 = \sum_{i=0}^{\infty} E^{(i)} \lambda^i \quad (3-58)$$

Les coefficients $\phi^{(i)}$ et $E^{(i)}$ sont déterminés par application de la théorie de la perturbation.

Lorsque l'hamiltonien de référence correspond à la somme des opérateurs de Fock de la méthode Hartree-Fock, la méthode perturbatrice est appelée méthode de Møller-Plesset.²¹ Si le développement de l'énergie électronique se fait au n^{ème} ordre, la méthode est appelée MPn. Il faut aller au moins au deuxième ordre (MP2) pour avoir une amélioration de la prise en compte de la corrélation électronique par rapport à la méthode Hartree-Fock.

On retiendra que les méthodes dites de perturbation ne font pas appel au principe variationnel. En conséquence, il est tout à fait possible d'obtenir des énergies électroniques inférieures à la valeur exacte.

3.1.1.4.2. Interaction de configurations - Les méthodes d'interaction de configurations²² consistent à écrire la fonction d'onde électronique fondamentale comme une combinaison linéaire de monodéterminants de Slater, chacun d'entre eux correspondant à une configuration électronique particulière. On distingue les configurations correspondant à de simples (S), doubles (D), triples (T), ou quadruples (Q) excitations par rapport au déterminant Hartree-Fock (ϕ_{HF}) :

$$\phi_{elec}^0 = c_{HF}\phi_{HF} + c_S S + c_D D + c_T T + c_Q Q + \dots \quad (3-59)$$

Les différents coefficients sont obtenus par diagonalisation de la matrice de l'hamiltonien dans la base des monodéterminants de Slater. La plus petite valeur propre correspond à l'énergie électronique, et les coefficients forment le vecteur propre associé.

Afin d'obtenir une fonction d'onde électronique fondamentale exacte, il conviendrait de poursuivre le développement jusqu'à avoir remplacé les N spin-orbitales occupées du déterminant de Hartree-Fock par des spin-orbitales virtuelles. C'est la méthode full-CI, qui n'est envisageable en pratique que pour de très petits systèmes. Selon que l'on s'arrête aux doubles excitations, ou que l'on prend également en compte les triples voire les quadruples excitations, la méthode prend le nom de CISD, CISDT ou CISDTQ. De manière générale, pour des systèmes standards, on estime que la méthode CISD prend en compte 80 à 90% de la corrélation électronique.

3.1.1.4.3. Coupled Cluster - Les méthodes Coupled Cluster²³ expriment la fonction d'onde électronique fondamentale comme le résultat de la transformation de la fonction d'onde Hartree-Fock par un opérateur $e^{\hat{T}}$.

$$\phi_{elec}^0 = e^{\hat{T}} \phi_{HF} = \left(\sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} \hat{T}^k \right) \phi_{HF} \quad (3-60)$$

L'opérateur \hat{T} , appelé opérateur cluster, est défini comme :

$$\hat{T} = \sum_{i=1}^{\infty} \hat{T}_i \quad (3-61)$$

où chaque opérateur \hat{T}_i génère tous les déterminants de Slater correspondant à i excitations par rapport au déterminant Hartree-Fock.

Comme pour les méthodes d'interaction de configurations, en pratique l'opérateur cluster est tronqué. Néanmoins, à l'inverse des méthodes d'interaction de configurations, cette troncature

n'induit pas de problème d'inconsistance en taille.ⁱⁱ² Ceci est dû au fait qu'un opérateur \hat{T}_i qui génère i excitations peut en générer $2i, 3i, \dots$ selon la puissance à laquelle il est porté.

Selon que l'on tronque l'opérateur \hat{T} à \hat{T}_2 , \hat{T}_3 ou \hat{T}_4 on obtient respectivement les méthodes CCSD, CCSDT et CCSDTQ.

3.1.1.4.4. Méthodes multiconfigurationnelles - Les méthodes multiconfigurationnelles^{24,25} (MCSCF pour *Multiconfigurational Self Consistent Field*) sont proches des méthodes d'interaction de configurations dans le sens où elles expriment elles aussi la fonction d'onde électronique fondamentale comme une combinaison linéaire de monodéterminants de Slater. Cependant, dans les méthodes MCSCF, les degrés de liberté à optimiser par application du principe variationnel ne sont pas uniquement les coefficients devant les déterminants mais également les coefficients intervenant dans le développement des spin-orbitales comme combinaisons linéaires de fonctions de base.

La plus connue des méthodes MCSCF est la méthode CASSCF (*Complete Active Space Self Consistent Field*) dans laquelle seules certaines configurations sont utilisées dans le développement de la fonction d'onde électronique, et ceci grâce à la définition de trois types d'orbitales :

- les orbitales *inactives*, qui sont doublement occupées dans toutes les configurations,
- les orbitales *virtuelles*, qui sont inoccupées dans toutes les configurations,
- les orbitales *actives* à partir desquelles différentes configurations sont générées.

Le nombre d'orbitales actives doit être choisi suffisamment grand pour permettre une bonne description du système mais aussi suffisamment faible pour qu'un résultat soit obtenu en un temps acceptable.

3.1.2. A partir de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Au cours de ce travail, tous les systèmes moléculaires étudiés ont été modélisés en faisant appel à la théorie de la fonctionnelle de la densité. C'est en effet une méthode de chimie quantique qui jouit d'une très grande popularité. Elle est très proche de la méthode Hartree-Fock dans le sens où il s'agit également d'une méthode monodéterminantale. Néanmoins, elle s'en écarte au sens où elle

²ⁱⁱ Une méthode est dite consistante en taille si elle donne $\psi_{k\text{-mère}} = (\psi_{\text{monomère}})^k$ et $E_{k\text{-mère}} = kE_{\text{monomère}}$.

propose un bien meilleur traitement de la corrélation électronique. De plus, par rapport aux méthodes post-Hartree-Fock que nous venons de présenter, elle présente l'avantage d'être moins coûteuse en ressources informatiques, comme on peut le voir dans le Tableau 3-2 qui résume l'influence du nombre d'électrons du système moléculaire étudié sur le temps nécessaire pour calculer son énergie et sa structure électroniques.

Tableau 3-2. Comportement de diverses méthodes de chimie quantique en fonction du nombre de fonctions de bases N utilisées.

Facteur d'échelle	Méthode
N^3	DFT
N^4	HF
N^5	MP2
N^6	MP3, CISD, CCSD, QCISD
N^7	MP4, CCSD(T), QCISD(T)
N^8	MP5, CISDT, CCSDT
N^9	MP6
N^{10}	MP7, CISDTQ, CCSDTQ

3.1.2.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn

3.1.2.1.1. Modèles de Thomas-Fermi et de Thomas-Fermi-Dirac - On peut considérer que la théorie de la fonctionnelle de la densité prend sa source dans le modèle de l'atome élaboré par Thomas et Fermi dans les années 1920^{26,27,28,29} et complété dans les années 1930 par Dirac³⁰, dans lequel le nuage électronique d'un atome est modélisé par un gaz uniforme d'électrons indépendants. L'originalité du modèle vient du fait qu'il ne s'appuie pas sur une fonction d'onde mais que par des considérations de physique statistique, il permet d'exprimer l'énergie cinétique des électrons (T_{TF}) ainsi que l'énergie d'échange (K_D) comme des fonctionnelles³ de la densité électronique ρ .

$$T_{TF}[\rho] = C_F \int \rho^{5/3}(\vec{r}) d\vec{r} ; C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (3-62)$$

³ Une fonctionnelle est une fonction de fonction. Comme ρ est une fonction de \vec{r} , T_{TF} et K_D qui sont des fonctions de $\rho(\vec{r})$, sont des fonctionnelles de ρ .

$$K_D[\rho] = C_x \int \rho^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r}; C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (3-63)$$

3.1.2.1.2. Premier théorème de Hohenberg-Kohn - Si l'on s'en réfère à la section 3.1.1 de ce chapitre, et à l'écriture de l'hamiltonien moléculaire, il en ressort que l'état fondamental d'un système moléculaire est entièrement déterminé par le nombre d'électrons N qu'il possède, ainsi que par le potentiel électrostatique créé en chaque point de l'espace par l'ensemble des noyaux qui le constitue. Ce potentiel, qui est appelé « potentiel externe », sera noté v dans la suite de ce chapitre.

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn³¹ (1964), qui se démontre aisément par l'absurde, affirme :

Soit un système moléculaire dont l'état fondamental n'est pas dégénéré.

Alors le potentiel externe v auquel sont soumis les électrons du système moléculaire est déterminé à une constante additive près par la densité électronique ρ_0 de l'état fondamental.

Or le nombre d'électrons N du système moléculaire est lui aussi complètement déterminé par la densité électronique ρ_0 de l'état fondamental selon :

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (3-63)$$

A ce titre, la densité électronique de l'état fondamental joue le même rôle que la fonction d'onde électronique dans les méthodes basées sur la fonction d'onde, au sens où à partir de sa connaissance il est possible d'obtenir les propriétés électroniques d'un système quelconque. En particulier l'énergie électronique à l'état fondamental doit pouvoir s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique. Ce sont les fondements modernes de la DFT.

3.1.2.1.3. Deuxième théorème de Hohenberg-Kohn - Compte-tenu de ce qui précède, si l'on se place dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie électronique (E_{elec}^v) de l'état fondamental doit pouvoir s'exprimer de la façon suivante :

$$E_{elec}^v[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] + U_{ne}[\rho_0] + U_{nn} \quad (3-64)$$

avec ρ_0 la densité électronique à l'état fondamental

T_e l'énergie cinétique des électrons,

U_{ee} l'énergie potentielle de répulsion entre les électrons,

U_{ne} l'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons,

et U_{nn} l'énergie potentielle de répulsion entre les noyaux, constante.

L'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons s'exprime aisément comme une fonctionnelle de la densité :

$$U_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3-66)$$

de sorte qu'il est courant d'utiliser l'expression suivante pour l'énergie électronique :

$$E_{elec}^v[\rho_0] = F_{HK}[\rho_0] + \int \rho_0(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} + U_{nn} \quad (3-67)$$

$$\text{avec } F_{HK}[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] \quad (3-68)$$

La fonctionnelle F_{HK} , que l'on appelle fonctionnelle de Hohenberg-Kohn, ne dépend pas du potentiel externe v créé par les noyaux atomiques et est en ce sens une « fonctionnelle universelle » de la densité électronique.

Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn²⁹ (1964) indique qu'il est possible d'obtenir la densité électronique d'un système moléculaire à l'état fondamental en s'appuyant sur le principe variationnel :

Soit un système moléculaire à N électrons où ces derniers sont soumis à un potentiel externe v constant.

Soit E_0 l'énergie électronique de ce système à l'état fondamental.

Supposons que cet état fondamental ne soit pas dégénéré.

$$\text{Alors } \forall \tilde{\rho} \text{ tq } \begin{cases} \forall \vec{r} \tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0 \\ \int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N \end{cases}, E_0 \leq E_{elec}^v[\tilde{\rho}] \quad (3-69)$$

3.1.2.1.4. Equation fondamentale de la DFT - Pour trouver la densité électronique de l'état fondamental, il faut donc minimiser l'énergie électronique avec la contrainte de N-représentabilité pour la densité électronique. Cette contrainte peut se traduire par :

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N = 0 \quad (3-70)$$

La méthode des multiplicateurs de Lagrange permet d'en tenir compte. L'équation à résoudre est alors la suivante :

$$\delta \left\{ E_{elec}^v[\rho] - \mu \left[\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (3-71)$$

où μ est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte (3-70)

L'équation (3-69) conduit directement à l'équation fondamentale de la DFT :

$$\mu = \frac{\delta E_{elec}^v[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = v(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (3-72)$$

3.1.2.2. L'approche Kohn-Sham

D'après l'équation fondamentale de la DFT (3-70), la résolution du problème électronique est étroitement liée à l'évaluation de la fonctionnelle universelle de Hohenberg-Kohn F_{HK} . Malheureusement, on ne lui connaît aucune expression « analytique » exacte exploitable en pratique. En 1965, Kohn et Sham³² ont cependant proposé une méthode qui porte aujourd'hui leur nom permettant d'évaluer en grande partie cette fonctionnelle.

Rappelons que F_{HK} se compose d'une composante énergie cinétique des électrons T_e et d'une composante énergie potentielle de répulsion interélectronique U_{ee} .

La clé de la méthode Kohn-Sham réside dans le fait que l'énergie cinétique $T_e[\rho]$ des électrons d'un système moléculaire peut être évaluée à partir de l'énergie cinétique $T_s[\rho]$ des électrons d'un système moléculaire fictif ayant la même densité électronique que le système réel, mais dans lequel les électrons n'interagissent pas entre eux.

3.1.2.2.1. Cas d'un système moléculaire sans interaction inter-électronique - Le problème électronique d'un système moléculaire hypothétique où les électrons n'interagiraient pas entre eux est soluble de manière exacte par la méthode Hartree-Fock puisqu'il n'y a pas de corrélation électronique à prendre en compte.

A partir des spin-orbitales χ_i obtenues, la densité électronique et l'énergie cinétique $T_s[\rho]$ du système sans interaction sont données respectivement par :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_{\sigma} |\chi_i(\vec{r}, \sigma)|^2 \quad (3-73)$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \left\langle \chi_i \left| -\frac{1}{2} \Delta \right| \chi_i \right\rangle \quad (3-74)$$

Si le système hypothétique sans interaction a une densité électronique à l'état fondamental égale à celle du système réel, cela signifie que les électrons du système sans interaction sont soumis à un potentiel externe v_s différent du potentiel externe réel v .

L'équation fondamentale de la DFT s'écrit alors :

$$\mu = v_s(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (3-75)$$

3.1.2.2.2. Equations de Kohn-Sham - Pour le système réel, d'après l'équation (3-68),

$$F_{HK}[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] \quad (3-68)$$

que l'on peut réécrire comme :

$$F_{HK}[\rho_0] = T_s[\rho_0] + J[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0] \quad (3-76)$$

avec :

$$E_{xc}[\rho_0] = \{T_e[\rho_0] - T_s[\rho_0]\} + \{U_{ee}[\rho_0] - J[\rho_0]\} \quad (3-77)$$

$J[\rho]$ est la partie classique de l'énergie potentielle de répulsion inter-électronique, que l'on sait exprimer comme une fonctionnelle de la densité électronique :

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int d\vec{r} \int d\vec{r}' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (3-78)$$

$E_{xc}[\rho]$ est appelée énergie d'échange corrélation et rend compte de la différence entre l'énergie cinétique des électrons dans le système réel et dans le système sans interaction, ainsi que de la partie non classique de l'énergie potentielle de répulsion interélectronique.

L'équation (3-77) présente l'avantage, du point de vue formel, de regrouper tout ce qui est inconnu dans le terme $E_{xc}[\rho]$.

Pour le système réel, l'équation fondamentale de la DFT peut donc s'écrire :

$$\mu = v_{eff}(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (3-79)$$

$$\text{avec } v_{eff}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}) \quad (\text{potentiel effectif de Kohn-Sham}) \quad (3-80)$$

$$\text{et } v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{potentiel d'échange-corrélation}) \quad (3-81)$$

On remarque une certaine analogie entre les équations (3-75) et (3-79) de laquelle il ressort que pour résoudre le problème électronique du système réel, il suffit de résoudre par la méthode Hartree-Fock le problème électronique d'un système sans interaction où les électrons sont soumis au potentiel effectif de Kohn-Sham v_{eff} .

Les équations aux valeurs propres à résoudre sont les suivantes :

$$h_{KS}(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i \chi_i(1) \quad (3-82)$$

$$\text{avec } h_{KS}(1) = -\frac{1}{2}\Delta_i + v_{eff}(\vec{r}) \text{ l'opérateur de Kohn-Sham} \quad (3-83)$$

Ce sont les équations de Kohn-Sham, qui correspondent en fait aux équations canoniques de Hartree-Fock (3-26) dans lesquelles les opérateurs de Coulomb et d'échange sont nuls, et où le potentiel externe auquel sont soumis les électrons a été remplacé par le potentiel effectif de Kohn-Sham. Les fonctions propres sont appelées spin-orbitales Kohn-Sham et les valeurs propres correspondent à leurs énergies respectives. Il faut bien comprendre que l'introduction de spin-orbitales en DFT n'est pas une nécessité théorique mais bien une nécessité pratique.

On peut voir à travers l'équation (3-80) que le potentiel effectif v_{eff} qui sert à construire l'hamiltonien h_{KS} dépend de la densité électronique et donc des fonctions propres des équations de Kohn-Sham. Comme la méthode Hartree-Fock, la méthode Kohn-Sham nécessite donc une résolution par itération de type SCF.

Une fois la convergence atteinte, l'énergie électronique est donnée par :

$$E_{elec}^v = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(\vec{r})\rho_0(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + E_{xc}[\rho_0] - \int v_{xc}(\vec{r})\rho_0(\vec{r})d\vec{r} + U_{nn} \quad (3-84)$$

On retiendra que de manière générale, la procédure de résolution présente de nombreuses analogies avec la méthode Hartree-Fock. Ainsi, dans la méthode Kohn-Sham, les spin-orbitales sont aussi exprimées comme le produit d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin, et les orbitales spatiales comme une combinaison linéaire de fonctions de base. Enfin, un formalisme restreint (RKS) et un formalisme non-restreint (UKS) de la méthode Kohn-Sham ont aussi été développés.

3.1.2.3. Approximations du potentiel d'échange-corrélation

A l'inverse de la méthode Hartree-Fock, la méthode Kohn-Sham est formellement exacte. Elle permet d'introduire toute la corrélation électronique dans l'énergie d'échange-corrélation. Le problème central de la DFT vient du fait qu'aucune expression analytique exacte n'est connue pour E_{xc} . Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approchées. Différents types d'approximations sont utilisés, conduisant à différentes classes de fonctionnelles d'échange-corrélation.

3.1.2.3.1. Approximation locale de la densité - La plus simple des approximations est l'approximation locale de la densité (LDA), remplacée par l'approximation locale de la densité de spin (LSDA) dans le cas de systèmes moléculaires à couche ouverte. Elle consiste à considérer que localement, la densité électronique peut être traitée comme un gaz homogène d'électrons. On distingue la contribution à E_{xc}^{LDA} due à l'échange (E_x^{LDA}) et celle due à la corrélation (E_c^{LDA}).

Pour la première, une expression exacte est connue, que l'on doit à Dirac¹².

$$\epsilon_x^{LDA} = -C_x \rho^{1/3}; C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (3-85)$$

$$\text{avec } E_x^{LDA} = \int \epsilon_x^{LDA}[\rho] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3-86)$$

Son équivalent en LSDA est le résultat du travail de Slater³³ :

$$E_x^{LSDA} = -2^{1/3} C_x \int (\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}) d\vec{r}; C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (3-87)$$

avec ρ_α et ρ_β les densités d'électrons α et β

Pour l'énergie de corrélation, c'est l'expression approchée déterminée par Vosko, Wilk et Nusair³⁴ par exploitation de résultats de calculs Monte Carlo quantiques très précis sur le gaz uniforme d'électrons qui est la plus utilisée.

Bien entendu, l'approximation LDA ne peut donner de bons résultats qu'à la condition que la densité électronique varie lentement. Elle donne cependant de meilleurs résultats que ce qu'on pouvait attendre grâce à une compensation systématique d'erreurs. En effet, l'approximation LDA conduit à une sous-estimation de E_x et à une surestimation de E_c . De manière générale, on considère cependant que les méthodes LDA conduisent à une surestimation des énergies de liaisons et à une sous-estimation des barrières d'activation.

3.1.2.3.2. Approximation GGA - Afin de mieux tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, le gradient de cette dernière peut être introduit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles GGA pour *Generalized Gradient Approximation* et s'écrivent selon la forme suivante :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho) d\vec{r} \quad (3-88)$$

Comme pour l'approximation LDA, les contributions d'échange et de corrélation sont généralement traitées séparément.

En ce qui concerne l'échange, la fonctionnelle proposée par Becke en 1988³⁵ (B88) est sans nul doute la plus populaire. Elle s'écrit comme une correction de l'énergie d'échange LDA qui permet d'avoir le bon comportement asymptotique.

Pour la corrélation, de nombreuses fonctionnelles GGA ont été mises au point, parmi lesquelles celle de Lee, Yang et Parr (LYP)³⁶ ou encore celle de Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE)³⁷ pour n'en citer que deux. La première s'exprime en fonction de paramètres qu'il faut ajuster à des données empiriques sur l'atome d'hélium, tandis que la seconde s'exprime en fonction de paramètres issus de considérations physiques. C'est sans doute la raison pour laquelle PBE est réputée moins performante que LYP pour décrire de petites molécules mais meilleure pour décrire des solides.

De manière générale on peut considérer que les fonctionnelles de la classe GGA permettent d'obtenir de bien meilleurs résultats que celles de la classe LDA. En particulier elles permettent de décrire relativement correctement les systèmes mettant en jeu des liaisons hydrogènes. Par contre, elles décrivent très mal les complexes de Van der Waals.

On peut améliorer les fonctionnelles GGA en faisant également intervenir le Laplacien de la densité électronique et la densité d'énergie cinétique t (obtenue à partir des orbitales Kohn-Sham) dans l'énergie d'échange-corrélation. On obtient alors des fonctionnelles dites meta-GGA.

$$t(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N |\nabla \chi_i(\vec{r})|^2 \quad (3-89)$$

$$E_{xc}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho, \Delta \rho, t) d\vec{r} \quad (3-90)$$

3.1.2.3.3. Les fonctionnelles hybrides - Afin d'améliorer encore les fonctionnelles d'énergie d'échange-corrélation, la façon de les construire a été complètement modifiée pour donner

naissance à une nouvelle classe de fonctionnelles qui expriment l'énergie d'échange comme une fraction de l'énergie d'échange exacte (qui peut être obtenue par la méthode Hartree-Fock à condition de remplacer les spin-orbitales HF par les spin-orbitales KS), et une fraction d'énergie d'échange DFT, d'où le nom qui leur a été donné de fonctionnelles hybrides. Un tel mélange trouve sa justification dans la théorie de la connexion adiabatique^{38,39,40}, d'après laquelle l'énergie d'échange-corrélation peut s'écrire comme :

$$E_{xc}[\rho] = \int_0^1 (U_{ee}^{\lambda}[\rho] - J^{\lambda}[\rho]) d\lambda \quad (3-91)$$

où λ est appelé paramètre de couplage.

Lorsque $\lambda = 0$, il n'y a pas d'interaction entre les électrons du système et l'énergie d'échange-corrélation se résume à l'énergie d'échange. Lorsque $\lambda = 1$, les électrons du système interagissent complètement entre eux.

En première approximation, on peut considérer que l'énergie d'échange-corrélation dépend linéairement du paramètre de couplage λ . De nombreuses fonctionnelles ont ainsi été développées, en ajustant le paramètre λ de façon semi-empirique.

La plus utilisée actuellement est incontestablement la fonctionnelle B3LYP^{41,42,35,36}, utilisée dans ce travail, et définie de la façon suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exact} + b\Delta E_x^{B88} + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (3-92)$$

où les paramètres a, b et c sont à ajuster par rapport à des données expérimentales.

A l'heure actuelle, elle est utilisée dans environ 80 % des études de chimie théorique.

3.1.2.3.4. Bilan sur les différentes fonctionnelles d'échange-corrélation - Il est désormais usuel de représenter ces différentes classes de fonctionnelles à différents niveaux sur l'Echelle de Jacob de la DFT, selon l'expression même de J. P. Perdew.⁴³ Toutes se situent plus ou moins haut, entre la méthode Hartree-Fock et la réalité chimique, comme on peut le voir sur la Figure 3-1.

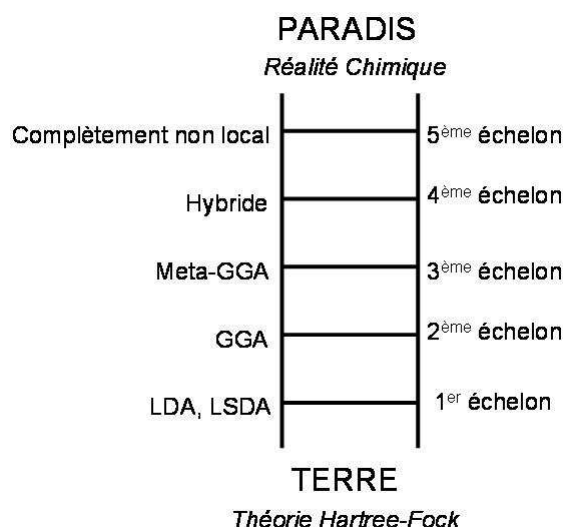


Figure 3-1. Echelle de Jacob de la DFT.

Le chimiste théoricien a aujourd'hui à sa disposition un grand nombre de fonctionnelles implémentées dans les différents logiciels de modélisation. Même si leur position sur l'échelle de Jacob donne une indication sur leurs performances relatives, il n'est pas toujours aisé de choisir la fonctionnelle la plus adaptée au problème chimique à résoudre. De nombreuses études comparatives ont été menées desquelles un certain nombre de conclusions peuvent être faites.^{44,45,46,47,48,49,50} On retiendra en particulier que la fonctionnelle B3LYP, de loin la plus utilisée, est aujourd'hui encore une fonctionnelle qui donne des résultats corrects en un temps acceptable dans le cas d'un problème de chimie quantique moyen. Néanmoins, elle est connue pour avoir tendance à sous-estimer les barrières d'activation, de 12 kJ/mol en moyenne. De plus, elle n'est pas très performante dans la prédiction des énergies d'interactions faibles, en particulier dans le cas de complexes où la dispersion prédomine. En revanche, elle reste une alternative acceptable pour décrire des complexes liés par liaisons hydrogènes.

3.1.3. Cas des surfaces d'énergie potentielle excitées

Tout ce qui a été décrit aux paragraphes 3.1.1. et 3.1.2. de ce chapitre ne s'applique qu'à la recherche de la fonction d'onde électronique fondamentale d'un système moléculaire et ne peut donc permettre de construire que la surface d'énergie potentielle fondamentale sur laquelle a lieu une réaction chimique. Néanmoins, il est certains cas, comme celui des réactions photochimiques, où il est nécessaire de pouvoir décrire un système moléculaire dans un état excité. En réalité, seuls les cas où l'état excité à considérer n'est pas le plus bas de sa symétrie sont problématiques.

3.1.3.1. Traitement par des méthodes basées sur la fonction d'onde

Dans le cas d'un état excité qui n'est pas le plus bas de sa symétrie, il est difficile de produire une fonction d'onde électronique HF correcte puisque l'application du principe variationnel risque de conduire à un état plus bas en énergie. Il en résulte que les méthodes de perturbation et Coupled cluster qui construisent la fonction d'onde électronique comme une transformation de la fonction d'onde HF ne vont pas pouvoir être utilisées pour décrire un tel état excité. Par contre les méthodes d'interactions de configurations et les méthodes multiconfigurationnelles sont tout à fait adaptées, à condition d'inclure des fonctions diffuses dans le jeu de fonctions de base.

3.1.3.2. Traitement par des méthodes basées sur la DFT

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn, qui est à la base de la DFT n'est valable que pour l'état fondamental, à condition qu'il ne soit pas dégénéré. Il en résulte que le champ d'application de la DFT se restreint normalement aux états fondamentaux. En réalité, il peut être étendu aux états excités correspondant à l'état de plus basse énergie de leur symétrie.⁴

Pour traiter les autres états excités, un autre formalisme a été mis au point, dans lequel un système moléculaire initialement dans son état fondamental est soumis à une perturbation dépendante du temps avec une pulsation ω qui modifie le potentiel externe auquel ses électrons sont soumis. On recherche alors la réponse linéaire de la densité électronique à cette perturbation. Ce formalisme porte le nom de TDDFT⁵¹ pour *Time-Dependent Density Functional Theory*. Il repose sur le théorème de Runge-Gross⁵² selon lequel il existe une correspondance unique entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel externe dépendant du temps. A partir de là, une méthode Kohn-Sham dépendante du temps peut aussi être développée et les énergies d'excitation déterminées, permettant la construction d'une surface d'énergie potentielle adiabatique excitée.

3.2. Exploitation de la surface d'énergie potentielle

Une fois la surface d'énergie potentielle construite par des méthodes de chimie quantique, il convient de l'exploiter pour obtenir des informations quant aux mécanismes plausibles pour la réaction chimique d'intérêt. En réalité, comme cela a déjà été précisé dans le chapitre précédent, il n'est pas nécessaire de construire complètement la surface d'énergie potentielle. Si l'on se base sur

la théorie de l'état de transition, la connaissance de quelques points particuliers peut suffire. Mais il faut être en mesure de les identifier sur la surface d'énergie potentielle.

3.2.1. Identification des points stationnaires

Au chapitre 2 il a été vu que d'après la théorie de l'état de transition, la constante de vitesse d'une étape élémentaire se déduit de la différence d'énergie entre le(s) réactant(s) et l'état de transition. Il faut donc être en mesure d'identifier sur la surface d'énergie potentielle les positions relatives des noyaux correspondant à des réactants, et celles correspondant à des états de transition. Pour cela, il suffit d'exploiter leurs caractéristiques topologiques :

- les réactants sont des minima globaux ou locaux de la surface d'énergie potentielle,
- les états de transition sont des points de selle d'ordre 1 de la surface d'énergie potentielle.

Réactants et états de transition correspondent donc à un gradient nul de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées nucléaires. Par contre alors que dans le cas d'un réactant la matrice hessienne de l'énergie potentielle ne doit avoir que des valeurs propres positives, dans le cas d'un état de transition, une et une seule de ces valeurs propres doit être négative.

Des algorithmes d'optimisation de géométrie sont utilisés afin de localiser ces deux types de points critiques sur la surface d'énergie potentielle. Il en existe de plusieurs sortes, que l'on peut classer en trois catégories :

- ceux qui n'utilisent que l'énergie potentielle,
- ceux qui utilisent l'énergie potentielle et son gradient,
- ceux qui utilisent l'énergie potentielle, son gradient et sa matrice hessienne.

L'algorithme qui a été utilisé dans ce travail appartient à la deuxième catégorie et est basé sur le principe décrit ci-après.

Soit une fonction f de plusieurs coordonnées spatiales, représentées par la variable \vec{x} , et dont on cherche un minimum (local ou global). Au voisinage de l'ensemble de coordonnée \vec{x}_0 , d'après le théorème de Taylor, la fonction f peut être développée de la façon suivante :

$$f(\vec{x}) = f(\vec{x}_0) + \nabla f(\vec{x}_0)'(\vec{x} - \vec{x}_0) + \frac{1}{2}(\vec{x} - \vec{x}_0)' H_0 (\vec{x} - \vec{x}_0) \quad (3-93)$$

où H_0 est la matrice hessienne de f évaluée en \vec{x}_0 .

De même :

$$\nabla f(\vec{x}) = \nabla f(\vec{x}_0) + H_0(\vec{x} - \vec{x}_0) \quad (3-94)$$

La condition pour que f présente un minimum en \vec{x} s'écrit donc :

$$\vec{x} - \vec{x}_0 = -H_0^{-1} \nabla f(\vec{x}_0) \quad (3-95)$$

La fonction f et son gradient sont donc évalués en $\vec{x}_1 = \vec{x}_0 - H_0^{-1} \nabla f(\vec{x}_0)$

A nouveau la condition pour que f présente un minimum en \vec{x} voisin de \vec{x}_1 s'écrit :

$$\vec{x} - \vec{x}_1 = -H_1^{-1} \nabla f(\vec{x}_1) \quad (3-96)$$

où H_1 est la matrice hessienne de f évaluée en \vec{x}_1

La fonction f et son gradient sont donc évalués en $\vec{x}_2 = \vec{x}_1 - H_1^{-1} \nabla f(\vec{x}_1)$, et ainsi de suite, k fois, jusqu'à ce que $(\vec{x} - \vec{x}_k)$ et $\nabla f(\vec{x}_k)$ aient des valeurs suffisamment faibles pour que l'on puisse considérer que f présente un minimum en \vec{x}_k .

La même démarche peut être adoptée pour localiser un point de selle d'ordre 1, à condition que la matrice hessienne de l'énergie potentielle présente dès le départ une valeur propre négative. Il faut donc partir d'une géométrie proche de celle de l'état de transition.

On retiendra qu'un algorithme d'optimisation de géométrie conduit généralement au point qui a les caractéristiques topologiques recherchées, situé le plus près de la géométrie de départ.

3.2.2. Paramètres thermodynamiques

Les méthodes de chimie quantique décrites précédemment conduisent à une énergie potentielle nucléaire du système qui n'a pas beaucoup de sens physique. En effet les degrés de liberté de translation, de rotation et de vibration des noyaux contribuent eux aussi à l'énergie totale du système moléculaire. Il faut donc en tenir compte pour avoir accès à une énergie interne du système exploitable ainsi qu'à son enthalpie, son entropie et son enthalpie libre. En effet, dans la formule d'Eyring de la théorie de l'état de transition, la constante de vitesse d'une étape élémentaire s'exprime en fonction de l'enthalpie libre d'activation.

Avant tout il faut donc évaluer la contribution de chaque degré de liberté nucléaire à la fonction de partition totale du système. Ce dernier est modélisé comme un rotateur rigide et un oscillateur harmonique, de sorte que les fonctions de partition de translation, rotation et vibration sont les suivantes :

$$q_{trans} = \left(\frac{2\pi M_{système} k_B T}{h^2} \right) V \quad (3-97)$$

où $M_{système}$ est la masse totale du système et V le volume d'une mole de gaz.

$$q_{rot} = \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \sqrt{I_1 I_2 I_3} \quad (3-98)$$

où I_1 , I_2 et I_3 sont les trois moments d'inertie du rotateur rigide et σ l'ordre du sous-groupe de rotation dans le groupe ponctuel de symétrie du système.

$$q_{vib} = \prod_{i=1}^{3M-6} \frac{e^{-h\nu_i/2k_B T}}{1 - e^{-h\nu_i/2k_B T}} \quad (3-99)$$

où les ν_i sont les fréquences de vibrations, qui peuvent être obtenues à partir de la matrice hessienne de l'énergie potentielle.

Il suffit alors d'appliquer les formules de thermodynamique statistique pour en déduire les diverses contributions aux grandeurs thermodynamiques :

$$U = k_B T^2 \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V \quad (3-100)$$

$$H = U + PV \quad (3-101)$$

$$S = k_B T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B \ln Q \quad (3-102)$$

$$G = H - TS \quad (3-103)$$

où Q est la fonction de partition totale du système.

3.2.3. Chemins de réaction

Une fois que l'état de transition d'une étape élémentaire a été localisé sur la surface d'énergie potentielle, il peut être intéressant d'étudier l'évolution du système moléculaire pour se

transformer en produit(s) à partir du ou des réactant(s), i.e. son évolution le long du chemin de réaction. Ceci peut par exemple permettre d'identifier un intermédiaire réactionnel.

On s'intéresse en particulier au chemin de réaction d'énergie minimale. En général, il est obtenu dans un système de coordonnées nucléaires pondérées en masse. La coordonnée de réaction associée à ce chemin, ξ , est alors appelée coordonnée de réaction intrinsèque (IRC pour *Intrinsic Reaction Coordinate*) et répond à l'équation suivante :

$$\frac{d\vec{x}}{d\xi} = \frac{-\text{grad}\vec{E}_{\text{potentielle}}(\vec{x})}{\left|\text{grad}\vec{E}_{\text{potentielle}}(\vec{x})\right|} \quad (3-104)$$

où \vec{x} représente les coordonnées nucléaires pondérées en masse.

Physiquement, le chemin de réaction d'énergie minimale est le chemin de réaction que suivrait le système pour aller des réactants aux produits avec une énergie cinétique constamment nulle. Autant dire que ce chemin est loin de représenter ce qui se passe en réalité. Néanmoins, il est conceptuellement intéressant de le déterminer.

3.3. Traitement de la solvation

Dans tout ce qui a été décrit jusqu'à présent, l'énergie et la structure électronique d'un système moléculaire sont déterminées dans le vide puisqu'aucune interaction autre qu'interne au système n'a été prise en compte. Or dans la réalité, les molécules sont rarement isolées mais plutôt en interaction avec des molécules de solvant ou autres avec lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie. En particulier, la nature du solvant, cela a pu être observé expérimentalement à maintes reprises, peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. En d'autres termes, la solvation peut modifier de façon considérable la topologie de la surface d'énergie potentielle. Pour tenir compte de la présence d'un solvant, deux stratégies peuvent être adoptées : soit des molécules de solvant sont explicitement incluses dans le système moléculaire à modéliser, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique^{53,54}. Dans ce dernier cas, différents modèles ont été élaborés.

3.3.1. Généralités sur les modèles de solvation par un continuum diélectrique

Ces modèles modélisent tous la solvation de la même façon :

1. Une cavité est créée dans un continuum diélectrique.
2. Le système moléculaire à solvater est placé dans cette cavité.

De cette façon, l'enthalpie libre de solvation peut s'écrire comme la somme de trois termes :

$$\Delta G_{\text{solvation}} = \Delta G_{\text{cavité}} + \Delta G_{\text{dispersion / répulsion}} + \Delta G_{\text{électrostatique}} \quad (3-105)$$

où $\Delta G_{\text{cavité}}$ est la variation d'enthalpie libre due à la formation de la cavité en 1.

$\Delta G_{\text{dispersion / répulsion}}$ est la variation d'enthalpie libre due à l'établissement d'interactions de dispersion et de répulsion entre le continuum et le système en 2. Enfin $\Delta G_{\text{électrostatique}}$ traduit le fait que la distribution de charges du système polarise le continuum, ce qui a tendance en retour à produire une stabilisation électrostatique du système.

La façon dont est définie la cavité et dont est calculée la contribution électrostatique donne lieu à différentes classes de modèles. Ainsi on trouve des modèles où la cavité a une forme géométrique simple (sphérique ou ellipsoïdale) et d'autres où elle a une forme semblable à celle du système moléculaire. Quant à la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation elle peut être calculée à partir de la distribution de charges du système dans le vide ou à partir de la distribution de charges dans le solvant.

3.3.2. Quelques modèles particuliers

3.3.2.1. Les méthodes de Poisson-Boltzmann

Les méthodes de Poisson-Boltzmann définissent autour du système une surface accessible au solvant à partir des rayons de Van der Waals de chaque atome du système. Ceci permet de définir la cavité. Le lien entre la constante diélectrique ϵ du continuum, la distribution de charge $\rho(\vec{r})$ du système, et le potentiel électrostatique $\phi(\vec{r})$ auquel il est soumis est donné par l'équation de Poisson :

$$\Delta\phi(\vec{r}) = -\frac{4\pi}{\epsilon}\rho(\vec{r}) \quad (3-106)$$

La résolution numérique de cette équation différentielle fournit alors la valeur du potentiel électrostatique en chaque point de l'espace.

La contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation est ainsi donnée par :

$$\Delta G_{\text{électrostatique}} = \frac{1}{2} \int \rho(\vec{r})\phi_{\text{reaction}}(\vec{r})d\vec{r} \quad (3-107)$$

$$\text{avec } \phi_{\text{reaction}} = \phi_{\text{solvant}} - \phi_{\text{vide}} \quad (3-108)$$

où ϕ_{solvant} est le potentiel électrostatique en présence du solvant ($\epsilon = \epsilon_{\text{solvant}}$) alors que ϕ_{vide} est le potentiel électrostatique dans le vide ($\epsilon = \epsilon_{\text{vide}} = 1$).

La résolution numérique de l'équation de Poisson peut selon la taille du système à solvater s'avérer trop coûteuse en ressources informatiques et incompatible avec une optimisation de géométrie. Dans ce cas là, on préférera faire appel à un modèle de solvation permettant une résolution analytique de l'équation de Poisson.

3.3.2.2. Les modèles de Born, Onsager et Kirkwood

Pour permettre une résolution analytique de l'équation de Poisson, la cavité doit avoir une forme simple. Dans les trois modèles de Born,⁵⁵ Onsager⁵⁶ et Kirkwood,⁵⁷ il s'agit d'une sphère. C'est la façon de modéliser la distribution de charges dans le système qui diffère selon le modèle. Ainsi dans le modèle de Born il s'agit d'une charge nette, dans le modèle d'Onsager d'un moment dipolaire, et dans celui de Kirkwood d'une somme de multipôles.

Des formes très simples sont alors obtenues pour la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation, mais qui donnent de très mauvais résultats quantitatifs. Pour obtenir de meilleurs résultats, il est nécessaire de tenir compte de la séparation de charge au sein même du système à solvater.

3.3.2.3. Les modèles SCRF

L'origine de la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation vient de ce que les moments électriques dans le système induisent des charges dans le solvant qui modifient à leur tour les moments électriques du système. Pour pouvoir décrire correctement la distribution de charges dans le système solvaté, il est donc nécessaire de procéder par itération à partir de la

distribution de charges dans le vide. Les méthodes basées sur ce schéma sont appelées les méthodes SCRF pour *Self-Consistent Reaction Field*.

Dans ces méthodes, la fonction d'onde électronique du système est déterminée à partir d'un hamiltonien électronique modifié par addition d'un terme électrostatique ϕ_σ dû à la présence de charges surfaciques $\sigma_s(\vec{r}_s)$ à l'interface entre le système et le solvant.

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}_0 + \phi_\sigma \quad (3-109)$$

$$\text{avec } \phi_\sigma(\vec{r}) = \int \frac{\sigma_s(\vec{r}_s)}{|\vec{r} - \vec{r}_s|} d\vec{r}_s \quad (3-110)$$

où \hat{H}_0 est l'hamiltonien électronique dans le vide.

Les charges surfaciques sont déterminées à partir du potentiel électrostatique, qui est lui-même déterminé à partir de densité électronique du système selon l'équation de Poisson.

$$4\pi\epsilon\sigma(\vec{r}_s) = (\epsilon - 1)\nabla\phi(\vec{r}_s) \quad (3-111)$$

L'hamiltonien dépend donc de ses fonctions propres, d'où une résolution par itération.

Selon la façon dont est construite la cavité, différents types de modèles SCRF sont définis.

Lorsqu'elle est construite comme l'union de sphères centrées sur les atomes du système, avec pour rayons les rayons de Van der Waals de ces derniers, on obtient le modèle SCRF PCM^{58,59,60,61,62,63,64,65,66,67} (PCM pour *Polarized Continuum Model*). C'est celui qui a été utilisé dans ce travail. Alternativement, la cavité peut être définie à partir d'une isodensité électronique. Selon la méthode dont cette dernière est déterminée, on obtient le modèle SCRF IPCM⁶⁸ (IPCM pour *Isodensity Polarized Continuum Model*) ou le modèle SCRF SCIPCM (SCIPCM pour *Self-Consistent Polarized Continuum Model*).

Conclusion

Dans ce chapitre les méthodes de chimie théorique permettant de tracer au moins en partie la surface d'énergie potentielle, de l'exploiter pour en tirer les paramètres thermodynamiques utiles au calcul de constantes de vitesse, et de la corriger pour tenir compte des effets de solvation ont été exposées.

Au cours des études présentées dans les chapitres 5 à 9, l'énergie des systèmes moléculaires a toujours été calculée dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, à l'aide de méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, offrant le meilleur compromis entre exactitude et temps de calcul. Le principal objectif n'étant pas d'obtenir des grandeurs d'activation ou de réaction les plus exactes possibles mais d'obtenir des renseignements sur les mécanismes réactionnels mis en jeu dans la formation des lésions de l'ADN étudiées et de rationaliser des différences de réactivité entre bases de l'ADN, nous n'avons pas cherché à optimiser dans chaque cas la fonctionnelle d'échange-corrélation à utiliser mais avons systématiquement choisi la fonctionnelle B3LYP dont la qualité est justifiée par sa fréquente utilisation dans la littérature. Quant à la base de fonctions atomiques, elle a été déterminée en fonction de la taille du système à modéliser et des interactions mises en jeu. De la même façon, pour obtenir un bon compromis entre exactitude et temps de calcul, c'est le modèle SCRF PCM qui a été choisi pour modéliser les effets de solvation sur les réactions étudiées.

De façon complémentaire à l'énergie et autres grandeurs thermodynamiques, les méthodes de chimie quantique présentées dans ce chapitre permettent de calculer diverses propriétés électroniques des systèmes moléculaires. Au chapitre suivant, des modèles théoriques vont être présentés qui exploitent ces propriétés électroniques pour expliquer la réactivité chimique.

Références

- ¹ A. Szabo et N. S. Ostlund, « Modern Quantum Chemistry – Introduction to Advanced Electronic Structure Theory », Dover Publications, New York, 1996
- ² J. Andrés et J. Bertran (eds.), « Theoretical and computational chemistry : Foundations, methods and techniques », Publicacions de la Universitat Jaume I, 2007
- ³ F. Jensen, « Introduction to Computational Chemistry », 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, 2007
- ⁴ R. G. Parr et W. Yang, « Density-Functional Theory of Atoms and Molecules », Oxford University Press, 1989.
- ⁵ L. Landau et E. Lipchitz, « Mécanique quantique – Théorie non relativiste », 2^{ème} édition, traduit du russe par E. Gloukhian, Editions Mir, 1967.
- ⁶ Bureau International des Poids et Mesures et Organisation Intergouvernementale de la Convention du Mètre, « Le système international d'unités (SI) », 8^{ème} éd. 2006, Bureau International des Poids et Mesures et Organisation Intergouvernementale de la Convention du Mètre.
- ⁷ E. Schrödinger, « Quantisierung als Eigenwertproblem », Ann. Physik 1926, 384, 361-376.
- ⁸ M. Born, et J. R. Oppenheimer, « Zur Quantentheorie der Molekeln », Ann. Physik 1927, 389, 457-484.
- ⁹ L. J. Butler, « Chemical Reaction Dynamics Beyond the Born-Oppenheimer Approximation », Annu. Rev. Phys. Chem 1998, 49, 125-171.
- ¹⁰ D. R. Hartree, « The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods », Proc. Cambridge Phil. Soc. 1928, 24, 89-110.
- ¹¹ D. R. Hartree, « The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part II. Some Results and Discussion », Proc. Cambridge Phil. Soc. 1928, 24, 111-132.
- ¹² V. Fock, « Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems », Zeits. f. Physik, 1930, 61, 126-148.
- ¹³ J. C. Slater, « Atomic Shielding Constants », Phys. Rev. 1929, 36, 57-64.
- ¹⁴ C. C. J. Roothaan, « New Developments in Molecular Orbital Theory », Rev. Mod. Phys. 1951, 23, 69-89.
- ¹⁵ G. G. Hall, « The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials », Proc. R. Soc. London A 1951, 205, 541-552.
- ¹⁶ G. Berthier, « Configurations électroniques incomplètes. 1. La méthode du champ moléculaire self-consistent et l'étude des états à couches incomplètes », J. Chim. Phys. 1954, 51, 363-371.

- ¹⁷ G. Berthier, « Extension de la méthode du champ moléculaire self-consistent à l'étude des états à couches incomplètes », C. R. Séances Acad. Sci. 1954, 238, 91-93.
- ¹⁸ J. A. Pople et R. K. Nesbet, « Self-consistent orbitals for radical », J. Chem. Phys. 1954, 22, 571-572.
- ¹⁹ S. F. Boys, « Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System », Proc. R. Soc. London A 1950, 200, 542-554.
- ²⁰ W. J. Hehre, J. A. Stewart, et J. A. Pople, « Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System », J. Chem. Phys. 1969, 51, 2657-2664.
- ²¹ C. Møller et M. S. Plesset, « Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems », Phys. Rev., 1934, 46, 618-622.
- ²² C. D. Sherill et H. F. Schaefer, « The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches », Adv. Quant. Chem. 1999, 34, 143-269.
- ²³ J. Cizek, « On the Correlation Problem in Atomic and Molecular Systems. Calculation of Wavefunction Components in Ursell-Type Expansion Using Quantum-Field Theoretical Methods », J. Chem. Phys. 1966, 45, 4256-4266.
- ²⁴ B. O. Roos, « Lecture Notes in Quantum Chemistry », B. O. Roos, Ed., Springer-Verlag, 1992.
- ²⁵ M. W. Schmidt et M. S. Gordon, « The construction and interpretation of MCSCF wavefunctions », Ann. Rev. Phys. Chem. 1998, 49, 233-266.
- ²⁶ L. H. Thomas, « The calculation of atomic fields », Proc. Camb. Phil. Soc. 1927, 23, 542-548.
- ²⁷ E. Fermi, « Un metodo statistice per la determinazione di alcune proprieta dell'atomo », Rend. Accad. Lincei 1927, 6, 602-607.
- ²⁸ E. Fermi, « A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the theory of the periodic system of elements », Z. Phys. 1928, 48, 73-79.
- ²⁹ E. Fermi, « Sulla deduzione statistica di alcune proprieta dell'atomo. Applicazione alla teoria del systema periodico degli elementi », Rend. Accad. Lincei 1928, 7, 342-346.
- ³⁰ P. A. M. Dirac, « Note on exchange phenomena in the Thomas atom », Proc. Camb. Phil. Soc. 1930, 26, 376-385.
- ³¹ P. Hohenberg et W. Kohn, « Inhomogeneous electron gas », Phys. Rev. 1964, 136, B864-B871.
- ³² W. Kohn et L. J. Sham, « Self-consistent equations including exchange and correlation effects », Phys. Rev. 1965, 140, A1133-A1138.
- ³³ J. C. Slater, « A simplification of the Hartree-Fock method », Phys. Rev. 1951, 81, 385-390.

- ³⁴ S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, « Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis », *Can. J. Chem.* 1980, 58, 1200-1211.
- ³⁵ A. D. Becke, « Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour », *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098-3100.
- ³⁶ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, « Development of the Colle-Savetti correlation-energy formula into a functional of the electron density », *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785-789.
- ³⁷ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, « Generalized Gradient Approximation Made Simple », *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865-3868.
- ³⁸ J. Harris, et R. O. Jones, « The surface energy of a bounded electron gas », *J. Phys. F: Metal Phys.* 1974, 4, 1170-1186.
- ³⁹ O. Gunnarsson et B. T. Lundqvist, « Exchange correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density functional formalism », *Phys. Rev. B* 1976, 13, 4274-4298.
- ⁴⁰ J. Harris, « Adiabatic-connection approach to Kohn-Sham theory », *Phys. Rev. A* 1984, 29, 1648-1659.
- ⁴¹ A. D. Becke, « Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange », *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652.
- ⁴² A. D. Becke, « Density functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing », *J. Chem. Phys.* 1996, 104, 1040-1046.
- ⁴³ J. P. Perdew et K. Schmidt, « Jacob's Ladder of Density Functional Approximations for the Exchange-Correlation Energy », in « Density Functional Theory and its Applications to Materials », V. E. Van Doren, K. Van Alsenoy, P. Geerlings, Eds., AIP Press: New York, 2001.
- ⁴⁴ S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, « General Performance of Density Functionals », *J. Phys. Chem. A*, 2007, 111, 10439-10452.
- ⁴⁵ K. E. Riley, B. T. Op't Holt, K. M. Merz, « Critical Assessment of the Performance of Density Functionals Methods for Several Atomic and Molecular Properties », *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 407-433.
- ⁴⁶ P. Burk, I. A. Koppel, I. Leito, O. Travnikova, « Critical Test of Performance of B3LYP Functional for Prediction of Gas-phase Acidities and Basicities », *Chem. Phys. Lett.* 2000, 323, 482-489.
- ⁴⁷ Y. Zhao et D. G. Truhlar, « Density Functional for Noncovalent Interaction Energies of Biological Importance », *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 289-300.
- ⁴⁸ J. Tirado-Rives et W. L. Jorgensen, « Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules », *J. Chem. Theory Comput.* 2008, 4, 297-306.

- ⁴⁹ N. Gonzalez-Rivas et A. Cedillo, « Performance of Density Functional Theory Methods to Describe Intramolecular Hydrogen Shifts », *J. Chem. Sci.* 2005, 117, 555-560.
- ⁵⁰ P. Guadarrama, D. Soto-Castro, J. Rodriguez-Otero, « Performance of DFT Hybrid Functionals in the Theoretical Treatment of H-Bonds: Analysis Term-by-Term », *Int. J. Quantum. Chem.* 2008, 108, 229-237.
- ⁵¹ M. E. Casida, « Recent Advances in Density Functional Methods, Part I », World Scientific, Singapore, p155-192.
- ⁵² E. Runge et E. K. U. Gross, « Density Functional Theory for Time-Dependent Systems », *Phys. Rev. Lett.* 1984, 52, 977-1000.
- ⁵³ B. Roux, T. Simonson, « Implicit solvent models », *Biophys. Chem.* 1999, 78, 1-20.
- ⁵⁴ J. Tomasi, M. Persico, « Molecular interactions in solution: On overview of methods based on continuous distributions of the solvent », *Chem. Rev.* 1994, 94, 2027-2094.
- ⁵⁵ M. Born, « Volumes and hydration warmth of ions », *Zeits. f. Physik* 1920, 1, 45-48.
- ⁵⁶ L. Onsager, « Electric moments of molecules in liquids », *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58, 1486-1493.
- ⁵⁷ J. G. Kirkwood, « Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions », *J. Chem. Phys.* 1934, 2, 351-361.
- ⁵⁸ S. Miertus, E. Scrocco, et J. Tomasi, « Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilisation of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects », *Chem. Phys.* 1981, 55, 117-129.
- ⁵⁹ S. Miertus et J. Tomasi, « Approximate evaluation of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes », *Chem. Phys.* 1982, 65, 239-245.
- ⁶⁰ M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, et J. Tomasi, « An ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarized continuum model », *Chem. Phys. Lett.* 1996, 255, 327-335.
- ⁶¹ E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, « A new integral equation formalism for the polarized continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics », *J. Chem. Phys.* 1997, 107, 3032-3041.
- ⁶² V. Barone, M. Cossi, et J. Tomasi, « A new definition of cavities for the computation of salvation free energies by the polarized continuum model », *J. Chem. Phys.* 1997, 107, 3210-3221.
- ⁶³ M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci et J. Tomasi, « Ab initio study of ionic solutions by a polarized continuum dielectric model », *Chem. Phys. Lett.* 1998, 286, 253-260.
- ⁶⁴ V. Barone, M. Cossi, et J. Tomasi, « Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarized continuum model », *J. Comp. Chem.* 1998, 19, 404-417.
- ⁶⁵ V. Barone et M. Cossi, « Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model », *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995-2001.

⁶⁶ B. Mennucci et J. Tomasi, « Continuum salvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries », *J. Chem. Phys.* 1997, 106, 5151-5158.

⁶⁷ J. Tomasi, B. Mennucci, et E. Cancès, « The IEF version of the PCM solvation method : an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level », *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1999, 464, 211-226.

⁶⁸ J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, et M. J. Frisch, « Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, Truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations », *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 16098-16104.

Chapitre 4

Modèles et indices de réactivité chimique

Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les méthodes de chimie quantique, que ce soient celles qui sont basées sur la fonction d'onde ou celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, permettent de construire la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique par calcul de l'énergie électronique d'un système moléculaire. Si ces méthodes permettent de mettre en évidence que tel chemin réactionnel est favorisé par rapport à tel autre, elles ne permettent pas de le rationaliser. Or, ce dernier aspect est fondamental si l'on veut être en mesure de prédire la réactivité chimique. Il s'agit de trouver une corrélation entre distribution électronique et réactivité. C'est le développement de la théorie de Hückel^{1,2,3,4} en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières,^{5,6} - et la généralisation de Klopman⁷ et Salem⁸ - qui dérivent de la théorie des orbitales moléculaires et la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité.^{9,10,11} Au cœur de ces modèles se trouve l'énergie d'interaction entre deux partenaires chimiques qui s'approchent l'un de l'autre et se perturbent mutuellement. En ce sens, ils s'appuient sur le postulat de Hammond¹² énoncé dans le chapitre 2 et visent à prédire le résultat d'une réaction chimique à partir des propriétés de ses réactants. Ces modèles ont conduit à la définition de divers indices de réactivité, qui vont être présentés dans ce chapitre, et qui peuvent être évalués à partir des méthodes de chimie quantique présentées dans le chapitre précédent.

4.1. Des modèles empiriques de la réactivité chimique

Un des moteurs de la construction de modèles de la réactivité chimique est de fournir un fondement théorique à des principes de réactivité déterminés de façon empirique.

4.1.1. Le choix du meilleur partenaire chimique ou le principe HSAB

Un principe de réactivité empirique qui s'est révélé très utile mais qui a dû attendre longtemps avant d'être rationalisé est le principe HSAB (pour *Hard and Soft Acids and Bases*), énoncé par Pearson¹³ en 1963. Suite à une étude approfondie de la réactivité d'acides et de bases de Lewis, il a proposé de classer ces derniers en quatre catégories :

- *les bases molles* qui regroupent les nucléophiles très polarisables,
- *les bases dures* qui regroupent les nucléophiles peu polarisables,
- *les acides durs* qui regroupent les électrophiles de petite taille, très positivement chargés, et faiblement polarisables,
- *les acides mous* qui regroupent les électrophiles de grosse taille, faiblement positivement chargés, et fortement polarisables.

Il en ressort alors le principe de réactivité suivant :

« Les acides durs se lient fortement aux bases dures et les acides mous se lient fortement aux bases molles »

Si ce principe peut s'avérer très utile pour prévoir la réactivité d'un électrophile vis-à-vis d'un nucléophile, tel quel, il ne permet pas de la comprendre.

4.1.2. Le choix du meilleur site d'attaque ou la régiosélectivité

De la même façon, des lois empiriques ont été énoncées dès la fin du 19^{ème} siècle pour rendre compte de la régiosélectivité de certaines réactions, bien avant que celle-ci n'ait pu être rationalisée à l'aide d'un modèle théorique. C'est ainsi le cas de la célèbre règle de Markovnikov, énoncé en 1868 par le chimiste russe :

« Lors de l'addition d'un hydracide HX sur un alcène dissymétrique, l'atome d'halogène se fixe sur l'atome de carbone le plus substitué. »

4.1.3. Le choix de la meilleure approche ou la stéréosélectivité

De façon analogue, certaines réactions multicentriques sont connues depuis fort longtemps pour être fortement stéréosélectives. C'est le cas de la très célèbre réaction de Diels-Alder qui a valu le Prix Nobel de Chimie en 1950 aux chimistes qui l'ont mise en évidence. L'article original a été publié en 1928¹⁴ et en 1937, Alder et Stein énoncent la règle qui portera leur nom et que l'on peut reformuler ainsi :¹⁵

Les produits de la réaction de Diels-Alder correspondent à une approche supra-supra du diène et du diénophile.

Il faudra attendre presque 30 ans pour que cette règle soit rationalisée dans le cadre de la théorie des orbitales frontières et 70 ans pour qu'elle le soit dans le cadre de la DFT conceptuelle.

4.2. Un modèle théorique de la réactivité chimique basé sur la théorie des orbitales moléculaires

La théorie des orbitales frontières de Fukui, récompensée par le Prix Nobel de Chimie en 1981, et l'équation de Klopman-Salem ont ceci en commun qu'elles s'appuient toutes deux sur la théorie des orbitales moléculaires. L'équation de Klopman-Salem, qui a été publiée après que la théorie des orbitales frontières ait été initiée, a permis de préciser le domaine de validité de cette dernière. A ce titre, l'équation de Klopman-Salem est parfois vue comme une généralisation de la théorie des orbitales frontières.

4.2.1. Théorie des orbitales frontières

4.2.1.1. Les électrons frontaliers

La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par K. Fukui pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. Depuis, son champ d'application a été considérablement élargi, d'abord à l'ensemble des systèmes π , puis aux systèmes σ . L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée

(HOMO pour *Highest Occupied Molecular Orbital*) du nucléophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons qu'il qualifie de *frontaliers* doit permettre d'expliquer réactivité et sélectivité.

4.2.1.2. La densité électronique frontière : un indice de régiosélectivité

De cette idée d'un rôle décisif joué par les électrons frontaliers au cours d'une réaction chimique sont nés plusieurs indices de réactivité, dont le plus fameux est la densité électronique frontière. Selon le type d'attaque subie par le système moléculaire au cours d'une réaction (électrophile (E), nucléophile (N) ou radicalaire (R)), trois densités électroniques frontières ont été définies :^{16,17}

$$f_r^{(E)} = 2(c_r^{(HOMO)})^2 \quad (4-1)$$

$$f_r^{(N)} = 2(c_r^{(LUMO)})^2 \quad (4-2)$$

$$f_r^{(R)} = (c_r^{(HOMO)})^2 + (c_r^{(LUMO)})^2 \quad (4-3)$$

où $c_r^{(HOMO)}$ et $c_r^{(LUMO)}$ sont respectivement le coefficient de la $r^{\text{ème}}$ orbitale atomique dans la HOMO et dans la LUMO.

Ainsi, $f_r^{(E)}$ est la densité électronique portée par l'atome r due à la présence de deux électrons dans la HOMO. Plus $f_r^{(E)}$ est élevée, plus l'atome r est apte à céder des électrons à un partenaire électrophile. $f_r^{(E)}$ est donc un indice de réactivité permettant de prédire la régiosélectivité d'une attaque électrophile.

De façon analogue, $f_r^{(N)}$ représente la contribution de la LUMO à la densité électronique portée par l'atome r si elle était doublement occupée. Plus $f_r^{(N)}$ est élevée, plus l'atome r est apte à recevoir un électron. Ainsi $f_r^{(N)}$ est un indice de réactivité adapté à la prédiction de la régiosélectivité d'une attaque nucléophile.

Enfin, $f_r^{(R)}$ est la densité électronique portée par l'atome r due à la présence d'un électron dans la HOMO et d'un électron dans la LUMO. Plus $f_r^{(R)}$ est élevée, plus l'atome r est susceptible d'être le siège d'une attaque radicalaire.

Compte-tenu de la définition de ces indices, il apparaît clairement que ce sont des indices permettant de comparer la réactivité de différents sites au sein d'un même système moléculaire. Ils sont tout à fait adaptés pour traiter les problèmes de régiosélectivité.

La théorie des orbitales frontières a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique. Cependant, elle a échoué aussi dans de nombreux cas.¹⁸ La principale raison en est son champ d'application, qui n'a été correctement établi qu'à partir de l'équation de Klopman-Salem.

4.2.2. La généralisation de Klopman et Salem

L'équation de Klopman-Salem est basée sur l'idée que la réactivité d'un système chimique ne peut être définie de manière absolue mais seulement relativement à un partenaire chimique. Par application du postulat de Hammond, c'est le caractère plus ou moins déstabilisant de leur énergie d'interaction qui va gouverner l'énergie plus ou moins élevée de l'état de transition et ainsi la faisabilité de la réaction. En 1968, G. Klopman et L. Salem ont tous les deux exprimé cette énergie d'interaction comme une perturbation de la somme des énergies de chacun des partenaires lorsqu'ils sont isolés.

4.2.2.1. Equation de Klopman-Salem

Considérons deux partenaires chimiques A et B. Lorsqu'ils sont isolés l'un de l'autre, leurs orbitales moléculaires (OM) respectives sont développées comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA) de la façon suivante :

$$\varphi_{A,k} = \sum_{i=1} c_{A,k}^i \phi_{A,i} \quad (4-4)$$

$$\varphi_{B,l} = \sum_{j=1} c_{B,l}^j \phi_{B,j} \quad (4-5)$$

où $\varphi_{A,k}$ et $\varphi_{B,l}$ sont respectivement la $k^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de A et la $l^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de B.

$\phi_{A,i}$ et $\phi_{B,j}$ sont respectivement la $i^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur un atome de A et la $j^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur un atome de B.

$c_{A,k}^i$ et $c_{B,l}^j$ sont respectivement le coefficient de la $i^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur un atome de A dans la $k^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de A, et le coefficient de la $j^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur B dans la $l^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de B.

Lorsque A et B entrent en interaction, les parties chargées de chaque partenaire entrent en interaction coulombienne avec les parties chargées du second partenaire. De plus, leurs orbitales moléculaires se perturbent les unes les autres, voire se mélangent. L'énergie d'interaction ΔE_{A-B} s'écrit alors comme la somme de deux termes : un terme d'interaction électrostatique (ΔE_{IE}) et un terme de perturbation (ΔE_p), ce qui se traduit par l'équation (4-6).

$$\Delta E_{A-B} = \Delta E_{IE} + \Delta E_p \quad (4-6)$$

Le terme d'interaction électrostatique peut s'exprimer de la façon suivante :

$$\Delta E_{IE} = \sum_{I \in A}^{atomes} \sum_{J \in B}^{atomes} \frac{Q_I Q_J}{\epsilon R_{IJ}} \quad (4-7)$$

où ϵ est la permittivité locale, Q_I la charge totale portée par l'atome I de A, Q_J la charge totale portée par l'atome J de B et R_{IJ} la distance entre l'atome I de A et l'atome J de B.

Selon la distribution de charges au sein des deux partenaires, ΔE_{IE} peut être positif ou négatif, i.e. déstabilisant ou stabilisant.

Quant au terme de perturbation, son développement jusqu'au deuxième ordre selon la théorie des perturbations conduit à une somme de deux termes :

$$\Delta E_p = \Delta E_R + \Delta E_{TC} \quad (4-8)$$

$$\text{avec } \Delta E_R = - \sum_{i \in A}^{OA} \sum_{j \in B}^{OA} (p_i + p_j) \beta_{ij} S_{ij} \quad (4-9)$$

$$\text{et } \Delta E_{TC} = - \sum_{k \in A}^{OM \text{ occ}} \sum_{l \in B}^{OM \text{ vac}} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} c_{A,k}^i c_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_k - \epsilon_l} - \sum_{k \in A}^{OM \text{ vac}} \sum_{l \in B}^{OM \text{ occ}} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} c_{A,k}^i c_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_k - \epsilon_l} \quad (4-10)$$

p_i et p_j sont respectivement les populations électroniques de $\phi_{A,i}$ et de $\phi_{B,j}$. β_{ij} est une intégrale de type « résonance », et S_{ij} l'intégrale de recouvrement entre les orbitales atomiques $\phi_{A,i}$ et $\phi_{B,j}$. ϵ_k et ϵ_l sont les énergies des orbitales moléculaires $\phi_{A,k}$ et $\phi_{B,l}$ non perturbées.

ΔE_R est un terme positif donc déstabilisant, qui traduit la répulsion qui s'exerce entre les orbitales moléculaires occupées des deux partenaires. On parle parfois de répulsion stérique.

Au contraire, ΔE_{TC} est un terme négatif donc stabilisant. Il rend compte du fait que les OM occupées d'un partenaire se mélangent avec les OM vacantes du second partenaire, permettant ainsi un transfert de charge partiel entre A et B.

4.2.2.2. L'énergie des orbitales frontières : un indice du contrôle de la réaction

D'après ce qui précède, l'énergie d'interaction entre deux partenaires est donc le résultat de trois contributions : électrostatique, stérique, et transfert de charge. De manière générale, la contribution stérique est la plus forte. Cependant elle dépend peu de la façon dont les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre et ne permet donc généralement pas d'expliquer la régiosélectivité ou stéréosélectivité d'une réaction, au contraire des contributions électrostatique et de transfert de charge. Si entre deux approches possibles des deux partenaires, ΔE_{IE} reste à peu près constante alors que ΔE_{TC} varie beaucoup, c'est le transfert de charge qui va gouverner la sélectivité de la réaction. On dit alors que la réaction est sous contrôle de transfert de charge. Au contraire, si c'est ΔE_{TC} qui reste à peu près constant et ΔE_{IE} qui varie beaucoup, la réaction est dite sous contrôle électrostatique car ce sont les interactions électrostatiques qui vont gouverner la sélectivité de la réaction.

D'après la classification de Pearson des acides et des bases de Lewis en espèces dures ou molles, il ressort que les espèces dures sont fortement chargées, et ont des orbitales très contractées, à l'inverse des espèces molles qui sont faiblement chargées et ont des orbitales peu contractées. De plus les acides durs ont une LUMO très haute en énergie et les bases dures une HOMO très basse. Par conséquent, une espèce dure est plus susceptible qu'une espèce molle de conduire à un terme ΔE_{IE} stabilisant. A l'inverse, une espèce molle est plus susceptible qu'une espèce dure de conduire à un terme ΔE_{TC} stabilisant. Il s'en suit que l'interaction d'un acide dur et d'une base dure conduit à un terme ΔE_{IE} très stabilisant et à un terme ΔE_{TC} presque non stabilisant alors que l'interaction d'un acide dur et d'une base molle conduit à deux termes ΔE_{IE} et ΔE_{TC} faiblement stabilisants, de même que l'interaction d'un acide mou avec une base molle. Enfin, l'interaction d'un acide mou et d'une base molle se traduit par un terme ΔE_{IE} presque nul mais à une contribution ΔE_{TC} très stabilisante. D'après le postulat de Hammond, ceci explique que les acides durs se lient préférentiellement aux bases dures et que les acides mous se lient préférentiellement aux bases molles.

4.2.2.3. Les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières : un indice de régiosélectivité

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'expression de ΔE_{IE} indique que l'approche la plus favorable est celle qui rapproche des charges élevées de signes opposés, et éloigne des charges élevées de même signe. On retrouve la règle bien connue selon laquelle au cours d'une réaction sous contrôle électrostatique, parmi toutes les interactions possibles entre l'électrophile et le nucléophile, la plus favorable est celle qui met en jeu le site le plus positivement chargé de l'électrophile et le site le plus négativement chargé du nucléophile.

Si la réaction est sous contrôle de transfert de charge, ce sont les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières qui vont être déterminants. En effet, dans chacune des double-sommes intervenant dans l'expression de ΔE_{TC} , c'est le terme minimisant le dénominateur qui prédomine, i.e. celui faisant intervenir la HOMO de A et la LUMO de B pour la première double-somme, et la HOMO de B et la LUMO de A pour la deuxième. De plus, entre ces deux termes, celui qui au dénominateur fait intervenir la plus petite différence d'énergie entre la HOMO de la base de Lewis et la LUMO de l'acide de Lewis prédomine sur l'autre. On retrouve bien la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable pour une réaction sous contrôle de transfert de charge est celle qui met en jeu l'atome du nucléophile avec le plus gros coefficient dans la HOMO et l'atome de l'électrophile avec le plus gros coefficient dans la LUMO.

En ce qui concerne la régiosélectivité, l'équation de Klopman-Salem conduit donc aux mêmes conclusions que la théorie des orbitales frontières de Fukui dans le cas d'une réaction sous contrôle de transfert de charge. Il se présente cependant comme un modèle beaucoup plus général et permet de traiter également les problèmes de stéréosélectivité.

4.2.2.4. La phase des orbitales frontières : un indice de stéréosélectivité

Dans le cas d'une réaction sous contrôle de transfert de charge, d'après l'expression du terme ΔE_{TC} , l'orientation relative du nucléophile et de l'électrophile la plus favorable est gouvernée par le recouvrement⁴ entre la HOMO du nucléophile et la LUMO de l'électrophile qui doit être maximal. Ce recouvrement dépend bien sûr de la forme relative des orbitales¹⁹ mais aussi beaucoup de leurs phases relatives.^{20,21} Ces deux aspects, qui ont valu le Prix Nobel de Chimie à K.

⁴ On peut faire l'approximation que l'intégrale de résonance est proportionnelle à l'intégrale de recouvrement.

Fukui et R. Hoffmann en 1981, permettent d'expliquer la stéréosélectivité de certaines réactions chimiques, et notamment celles des réactions péricycliques (cycloadditions, électrocyclisations, transitions sigmatropiques) qui obéissent aux célèbres règles de Woodward-Hoffmann.^{22,23,24}

4.3. Un modèle théorique de la réactivité chimique basé sur la Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité, plus récente que la théorie des orbitales moléculaires, a été présentée dans le chapitre précédent. Cependant, n'ont été abordés que les aspects calculatoires. Dans la suite de ce chapitre, c'est le traitement de la réactivité chimique dans le cadre conceptuel de la DFT qui va être développé. On parle pour ce modèle de « DFT conceptuelle », selon l'appellation de R. G. Parr.²⁵ Nous allons voir de quelle façon les résultats des modèles précédents peuvent être retrouvés, et comment il est possible d'aller encore plus loin dans la rationalisation de la réactivité chimique et dans la définition d'indices de réactivité.

4.3.1. Différents ensembles de représentation

D'après ce qui a été dit dans le chapitre précédent, l'énergie électronique E_{elec} d'un système moléculaire dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique fondamentale, ce qui se traduit par :

$$E_{elec} = E_{elec}[\rho_0] \quad (4-11)$$

Elle tient compte de l'énergie cinétique des électrons, de l'attraction entre noyaux et électrons, et de la répulsion internucléaire. Cette dernière contribution est une constante dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, ce qui conduit à s'intéresser plus particulièrement à :

$$E_v[\rho_0] = E_{elec}[\rho_0] - U_{nn} \quad (4-12)$$

La densité électronique fondamentale ρ_0 est déterminée par le nombre d'électrons N du système ainsi que par le potentiel externe v auquel ces derniers sont soumis. La contribution $E_v[\rho_0]$ à l'énergie électronique fondamentale peut donc s'écrire comme une fonction de N et comme une fonctionnelle de v :

$$E_v[\rho_0] = \mathcal{E}[N, v] \quad (4-13)$$

Ces deux variables sont les deux variables naturelles de l'énergie électronique et définissent ce que l'on appelle la description *canonique*. On peut facilement montrer que minimiser $E_v[\rho]$ par rapport à ρ avec la contrainte $N[\rho] = \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$ est équivalent à minimiser \mathcal{E} à N et v constants :²⁶

$$d(E_v[\rho])_N = d(\mathcal{E}[N, v])_{N, v} = 0 \quad (4-14)$$

L'équation (4-14) est l'écriture du principe variationnel dans la description canonique. A ce titre \mathcal{E} peut être qualifié de potentiel canonique.

De la même façon qu'en thermodynamique classique les fonctions d'état enthalpie, énergie libre et enthalpie libre peuvent être construites à partir de l'énergie interne par transformations de Legendre, il est possible de construire les fonctionnelles d'état Ω , \mathcal{F} et \mathcal{R} à partir de \mathcal{E} . Les transformations de Legendre qui leur sont associées sont les suivantes :

$$\Omega[\mu, v] = \mathcal{E}[N, v] - \mu N \quad (4-15)$$

$$\mathcal{F}[N, \rho] = \mathcal{E}[N, v] - \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-16)$$

$$\mathcal{R}[\mu, \rho] = \mathcal{E}[N, v] - \mu N - \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-17)$$

Les variables naturelles de Ω sont μ et v ; elles définissent la description *grand canonique*. Celles de \mathcal{F} sont N et ρ , qui définissent la description *isomorphe*. Enfin, les variables naturelles de \mathcal{R} sont μ et ρ ; elles définissent la description *grand isomorphe*.

Le principe variationnel s'écrit selon ces trois descriptions de la manière suivante :

$$d(E_v[\rho])_N = d(\mathcal{E}[N, v])_{N, v} = d(\Omega[\mu, v])_{\mu, v} = d(\mathcal{F}[N, \rho])_{N, \rho} = d(\mathcal{R}[\mu, \rho])_{\mu, \rho} = 0 \quad (4-18)$$

Ω , \mathcal{F} et \mathcal{R} sont donc appelés respectivement potentiel grand canonique, potentiel isomorphe et potentiel grand isomorphe.

4.3.2. Réponse à une perturbation

La DFT conceptuelle, comme le modèle de Klopman-Salem, s'intéresse à la variation d'énergie électronique suite à une perturbation. Selon le type de perturbation étudié, on se place préférentiellement dans l'un ou l'autre des quatre ensembles de représentation définis précédemment.

Si l'on admet que l'énergie électronique est différentiable par rapport à N , ce qui est faux à strictement parler puisque N ne peut prendre que des valeurs entières, la différentielle du potentiel canonique dans l'ensemble canonique peut s'écrire de la façon suivante :

$$d\mathcal{E} = \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial N} \right)_v dN + \int \left(\frac{\delta \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-19)$$

De même, la différentielle du potentiel grand canonique dans l'ensemble grand canonique s'écrit :

$$d\Omega = \left(\frac{\partial \Omega}{\partial \mu} \right)_v d\mu + \int \left(\frac{\delta \Omega}{\delta v(\vec{r})} \right)_\mu \delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-20)$$

La variation de \mathcal{E} en réponse à une perturbation du nombre d'électrons et du potentiel externe, ainsi que la variation de Ω en réponse à une perturbation de la valeur du potentiel chimique et du potentiel externe peuvent être évaluées par application du théorème de Taylor. Une troncature au 3^{ème} ordre conduit aux équations (4-21) et (4-22) :

$$\begin{aligned} \Delta \mathcal{E} = & \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial N} \right)_v \Delta N + \int \left(\frac{\delta \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} \\ & + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 \mathcal{E}}{\partial N^2} \right)_v (\Delta N)^2 + \Delta N \int \left(\frac{\delta^2 \mathcal{E}}{\partial N \delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \left(\frac{\delta^2 \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})} \right)_N \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \\ & + \frac{1}{6} \left(\frac{\partial^3 \mathcal{E}}{\partial N^3} \right)_v (\Delta N)^3 + \frac{1}{3} (\Delta N)^2 \int \left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\partial^2 N \delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} \\ & + \frac{1}{3} \Delta N \iint \left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\partial N \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \\ & + \frac{1}{6} \iiint \left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r}'') \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})} \right)_N \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') \Delta v(\vec{r}'') d\vec{r} d\vec{r}' d\vec{r}'' \end{aligned} \quad (4-21)$$

$$\begin{aligned}
 \Delta\Omega = & \left(\frac{\partial\Omega}{\partial\mu} \right)_v \Delta\mu + \int \left(\frac{\delta\Omega}{\delta v(\vec{r})} \right)_\mu \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} \\
 & + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2\Omega}{\partial\mu^2} \right)_v (\Delta\mu)^2 + \Delta\mu \int \left(\frac{\delta^2\Omega}{\delta\mu\delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \left(\frac{\delta^2\Omega}{\delta v(\vec{r}')\delta v(\vec{r})} \right)_\mu \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \\
 & + \frac{1}{6} \left(\frac{\partial^3\Omega}{\partial\mu^3} \right)_v (\Delta\mu)^3 + \frac{1}{3} (\Delta\mu)^2 \int \left(\frac{\delta^3\Omega}{\partial^2\mu\delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} \\
 & + \frac{1}{3} \Delta\mu \iint \left(\frac{\delta^3\Omega}{\delta\mu\delta v(\vec{r}')\delta v(\vec{r})} \right) \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \\
 & + \frac{1}{6} \iiint \left(\frac{\delta^3\Omega}{\delta v(\vec{r}'')\delta v(\vec{r}')\delta v(\vec{r})} \right)_\mu \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') \Delta v(\vec{r}'') d\vec{r} d\vec{r}' d\vec{r}''
 \end{aligned} \tag{4-22}$$

4.3.2.1. Descripteurs de réactivité

L'évaluation de la variation d'énergie passe donc par celle des dérivées partielles des différentes « fonctionnelles d'état » du système. Ce sont autant de descripteurs naturels de la réactivité du système. Les notations et noms qui leur sont donnés sont présentés dans les Tableaux 4-1 et 4-2.

Tableau 4-1. Descripteurs de réactivité issus de l'ensemble canonique

Ordre	Ensemble canonique		
	Expression	Nom	Numéro équation
0	$\mathcal{E}[N, v] = E_v[\rho] = E_{elec}[\rho] - U_{nn}$	Potentiel canonique	(4-23)
1	$\left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial N}\right)_v = \mu$	Potentiel chimique ²⁷	(4-24)
	$\left(\frac{\delta \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r})}\right)_N = \rho(\vec{r})$	Densité électronique	(4-25)
2	$\left(\frac{\partial^2 \mathcal{E}}{\partial N^2}\right)_v = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_v = \eta$	Dureté chimique ²⁸	(4-26)
	$\left(\frac{\delta^2 \mathcal{E}}{\partial N \delta v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N}\right)_v = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\vec{r})}\right)_N = f(\vec{r})$	Fonction de Fukui ²⁹	(4-27)
	$\left(\frac{\delta^2 \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right)_N = \left(\frac{\delta \rho(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')}\right)_N = \chi_1(\vec{r}, \vec{r}')$	Noyau de polarisabilité	(4-28)
3	$\left(\frac{\partial^3 \mathcal{E}}{\partial N^3}\right)_v = \left(\frac{\partial \eta}{\partial N}\right)_v = \gamma$	Hyperdureté ³⁰	(4-29)
	$\left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\partial^2 N \delta v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial f(\vec{r})}{\partial N}\right)_v = \left(\frac{\delta \eta}{\delta v(\vec{r})}\right)_N = f^{(2)}(\vec{r})$	Descripteur dual ³¹	(4-30)
	$\left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\partial N \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial \chi(\vec{r}, \vec{r}')}{\partial N}\right)_v = \left(\frac{\delta f(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')}\right)_N = \xi(\vec{r}, \vec{r}')$		(4-31)
	$\left(\frac{\delta^3 \mathcal{E}}{\delta v(\vec{r}'') \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right)_N = \left(\frac{\delta \chi(\vec{r}, \vec{r}')}{\delta v(\vec{r}'')}\right)_N = \chi_2(\vec{r}, \vec{r}', \vec{r}'')$		(4-32)

Tableau 4-2. Descripteurs de réactivité issus de l'ensemble grand canonique

Ordre	Ensemble grand canonique		
	Expression	Nom	Numéro équation
0	$\Omega[\mu, v] = E[N, v] - \mu N$	Potentiel grand canonique	(4-33)
1	$\left(\frac{\partial \Omega}{\partial \mu}\right)_v = -N$	Nombre d'électrons	(4-34)
	$\left(\frac{\delta \Omega}{\delta v(\vec{r})}\right)_\mu = \rho(\vec{r})$	Densité électronique	(4-35)
2	$\left(\frac{\partial^2 \Omega}{\partial \mu^2}\right)_v = -\left(\frac{\partial N}{\partial \mu}\right)_v = -\frac{1}{\eta} = -S$	Mollesse globale ³²	(4-36)
	$\left(\frac{\delta^2 \Omega}{\partial \mu \delta v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial \mu}\right)_v = -\left(\frac{\delta N}{\delta v(\vec{r})}\right)_\mu = \frac{f(\vec{r})}{\eta} = s(\vec{r})$	Mollesse locale ³²	(4-37)
	$\left(\frac{\delta^2 \Omega}{\delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right)_\mu = \left(\frac{\delta \rho(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')}\right)_\mu = -s(\vec{r}, \vec{r}')$	Noyau de la mollesse ³³	(4-38)
3	$\left(\frac{\partial^3 \Omega}{\partial \mu^3}\right)_v = -\left(\frac{\partial S}{\partial \mu}\right)_v = \frac{\gamma}{\eta^3}$		(4-39)
	$\left(\frac{\delta^3 \Omega}{\partial^2 \mu \delta v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial s(\vec{r})}{\partial \mu}\right)_v = -\left(\frac{\delta S}{\delta v(\vec{r})}\right)_\mu = \frac{f^{(2)}(\vec{r}) - \frac{\gamma}{\eta} f(\vec{r})}{\eta^2} = s^{(2)}(\vec{r})$	Descripteur dual grand canonique ³⁴	(4-40)
	$\left(\frac{\delta^3 \Omega}{\partial \mu \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right) = -\left(\frac{\partial s(\vec{r}, \vec{r}')}{\partial \mu}\right)_v = \left(\frac{\delta s(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')}\right)_\mu$		(4-41)
	$\left(\frac{\delta^3 \Omega}{\delta v(\vec{r}''') \delta v(\vec{r}') \delta v(\vec{r})}\right)_\mu = \left(\frac{\delta s(\vec{r}, \vec{r}')}{\delta v(\vec{r}'')}\right)_\mu$		(4-42)

4.3.2.2. Problèmes de la dérivabilité par rapport à N

On peut se poser deux questions quand à la relation entre énergie électronique et nombre d'électrons :

1. \mathcal{E} peut-elle être définie pour un nombre fractionnaire d'électrons ?
2. Si oui, \mathcal{E} est-elle différentiable par rapport à N ?

La réponse à la première question est oui ; la réponse à la seconde est non. Deux approches équivalentes³⁵ permettent de les obtenir : l'une basée sur le formalisme d'occupation fractionnaire des orbitales moléculaires de Kohn-Sham développé par Janak,³⁶ et l'autre basée sur une approche statistique où un système à nombre non entier d'électrons est défini dans l'ensemble grand canonique comme une « moyenne » d'un ensemble de plusieurs molécules identiques avec des nombres d'électrons entiers différents.^{37,38,39,40,41}

Dans la première approche, en se basant sur le théorème de Janak qui affirme que la dérivée partielle de l'énergie électronique par rapport au nombre d'occupation d'une spin-orbitale est égale à l'énergie de cette spin-orbitale, l'énergie \mathcal{E} d'un système dans son état fondamental qui posséderait un nombre $N + n$ non entier d'électrons est donnée par :

$$\mathcal{E}[N + n, v] = \mathcal{E}[N, v] + \int_0^n \varepsilon_{LUMO}(x) dx; 0 \leq n \leq 1 \quad (4-43)$$

$$\mathcal{E}[N + n, v] = \mathcal{E}[N, v] - \int_{1+n}^1 \varepsilon_{HOMO}(x) dx; -1 \leq n \leq 0 \quad (4-44)$$

où ε_{LUMO} et ε_{HOMO} sont respectivement l'énergie de la spin-orbitale de Kohn-Sham la plus basse vacante et la plus haute occupée lorsque le système possède N électrons. x est le nombre d'occupation de ces spin-orbitales, qui peut varier de 0 à 1.

Dans la seconde approche, à $T=0K$, l'état fondamental d'un système qui possède un nombre non entier $N + n$ d'électrons peut être défini comme le mélange statistique de deux états correspondant chacun à un nombre entier d'électrons :

$$\mathcal{E}[N + n, v] = (1 - n)\mathcal{E}[N, v] + n\mathcal{E}[N + 1, v]; 0 \leq n \leq 1 \quad (4-45)$$

$$\mathcal{E}[N + n, v] = (1 + n)\mathcal{E}[N, v] - n\mathcal{E}[N - 1, v]; -1 \leq n \leq 0 \quad (4-46)$$

Que ce soit en appliquant l'une ou l'autre de ces deux approches, \mathcal{E} peut être définie comme une fonction continue de N . Mais ce n'est pas le cas de sa dérivée première par rapport à N , ni de celle de la densité électronique qui présentent des discontinuités aux valeurs entières de N . Il en résulte en particulier que le potentiel chimique et la fonction de Fukui définis selon les équations (4-24) et (4-27) ne sont pas réellement définis pour des nombres entiers d'électrons. Il est nécessaire de distinguer le cas d'un gain d'électron et celui d'une perte d'électron et donc de définir en particulier deux potentiels chimiques et deux fonctions de Fukui.^{42,43}

$$\mu^+ = \lim_{n \rightarrow 0^+} \left(\frac{\mathcal{E}[N+n, v] - \mathcal{E}[N, v]}{n} \right) = \mathcal{E}[N+1, v] - \mathcal{E}[N, v] = -A \quad (4-47)$$

où A est l'affinité électronique du système à N électrons.

$$\mu^- = \lim_{n \rightarrow 0^-} \left(\frac{\mathcal{E}[N+n, v] - \mathcal{E}[N, v]}{n} \right) = \mathcal{E}[N, v] - \mathcal{E}[N-1, v] = -I \quad (4-48)$$

où I est le potentiel d'ionisation du système à N électrons.

$$f^+ = \lim_{n \rightarrow 0^+} \left(\frac{\rho[N+n, v] - \rho[N, v]}{n} \right) = \left(\frac{\delta \mu^+}{\delta v} \right)_N = \rho[N+1, v] - \rho[N, v] \quad (4-49)$$

$$f^- = \lim_{n \rightarrow 0^-} \left(\frac{\rho[N+n, v] - \rho[N, v]}{n} \right) = \left(\frac{\delta \mu^-}{\delta v} \right)_N = \rho[N, v] - \rho[N-1, v] \quad (4-50)$$

En pratique¹¹, pour le potentiel chimique, on l'évalue comme la moyenne de μ^+ et μ^- .

$$\mu = \frac{1}{2}(\mu^+ + \mu^-) = \frac{1}{2}(\mathcal{E}[N+1, v] - \mathcal{E}[N-1, v]) = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (4-51)$$

Quant à la fonction de Fukui, selon la perturbation étudiée, on utilise f^+ ou f^- , voire f^0 définie comme la moyenne de f^+ et f^- :

$$f^0 = \frac{1}{2}(f^+ + f^-) = \frac{1}{2}(\rho[N+1, v] - \rho[N-1, v]) \quad (4-52)$$

Enfin, pour la dureté chimique et le descripteur dual qui correspondent à des dérivées d'ordre 2 par rapport au nombre d'électrons, il est usuel d'utiliser les expressions suivantes :

$$\eta = (\mu^+ - \mu^-) = (\mathcal{E}[N+1, v] - 2\mathcal{E}[N, v] + \mathcal{E}[N-1, v]) = (I - A) \quad (4-53)$$

$$f^{(2)} = (f^+ - f^-) = (\rho[N+1, v] - 2\rho[N, v] + \rho[N-1, v]) \quad (4-54)$$

On peut noter que les expressions (4-51), (4-52), (4-53) et (4-54) peuvent également être obtenues par application de l'approximation des différences finies à trois points.⁴¹

Enfin, il peut être utile de noter que le fait que le potentiel chimique ne soit pas parfaitement défini selon l'équation (4-24) implique que les descripteurs de réactivité issus de l'ensemble grand canonique et qui mettent en jeu des dérivées par rapport à μ , comme la mollesse globale, la mollesse locale ou encore le descripteur dual grand canonique, ne sont pas non plus parfaitement définis.¹¹ En particulier, trois mollesses locales peuvent être définies :

$$s^+(\vec{r}) = Sf^+(\vec{r}) \quad (4-55)$$

$$s^-(\vec{r}) = Sf^-(\vec{r}) \quad (4-56)$$

$$s^0(\vec{r}) = Sf^0(\vec{r}) \quad (4-57)$$

4.3.2.3. Descripteurs globaux, locaux et non-locaux

On peut classer les descripteurs de réactivité reportés dans les Tableaux 4-1 et 4-2 selon le degré de localité auxquels ils correspondent.

Ainsi, μ , η , γ , N , S et $\frac{\gamma}{\eta^3}$ sont des grandeurs indépendantes de l'espace. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. On les qualifie de descripteurs *globaux*. Ils correspondent à la réponse d'une grandeur globale à une perturbation globale. A ce titre ils peuvent permettre de décrire des concepts chimiques tels que la *stabilité* ou encore la *réactivité globale* d'une molécule.

Alternativement, $\rho(\vec{r})$, $f(\vec{r})$, $f^{(2)}(\vec{r})$, $s(\vec{r})$ et $\frac{1}{\eta^2} \left\{ \frac{\gamma}{\eta} f(\vec{r}) - f^{(2)}(\vec{r}) \right\}$ sont des grandeurs qui dépendent de la position dans l'espace. Leurs valeurs diffèrent en chaque point du système qu'ils caractérisent. Ces descripteurs de réactivité sont appelés descripteurs *locaux*. Ils correspondent à la réponse soit d'une grandeur globale à une perturbation locale, soit d'une grandeur locale à une perturbation globale. Ils peuvent renseigner sur la différence de réactivité de deux sites intra- ou intermoléculaire. Ce sont donc des descripteurs adaptés pour décrire la *réactivité locale*.

Enfin, $\chi_1(\vec{r}, \vec{r}')$, $\xi(\vec{r}, \vec{r}')$, $s(\vec{r}, \vec{r}')$, $\left(\frac{\delta s(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')} \right)_\mu$ sont des grandeurs *non-locales* dont la valeur dépend de deux points de l'espace. Leur signification physique est difficile à appréhender. Ils caractérisent la réponse d'une grandeur locale à une perturbation locale.

4.3.2.4. Sens physique

Il est important de comprendre le sens physique associé à chacun de ces descripteurs pour les utiliser à bon escient comme indicateurs de stabilité, réactivité ou sélectivité.

4.3.2.4.1. Le potentiel chimique - Deux définitions différentes ont été données du potentiel chimique dans ce chapitre et dans le chapitre précédent :

$$\mu = \left(\frac{\delta E_{elec}[\rho_0]}{\delta \rho} \right)_v = v(\vec{r}) + \left(\frac{\delta F_{HK}[\rho_0]}{\delta \rho} \right) \quad (3-70)$$

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (4-24)$$

C'est bien entendu de la deuxième définition qu'il tire son nom, par analogie avec le potentiel chimique thermodynamique.

On peut se demander dans quelle mesure les deux définitions sont équivalentes, surtout si l'on tient compte du fait que d'après (3-70) le potentiel chimique est parfaitement défini, alors que d'après (4-24), il ne l'est pas (voir 4.3.2.2)

D'après (4-23),

$$d(E[N, v]) = d(E_v[\rho]) \quad (4-58)$$

Or :

$$dE = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v dN + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-19)$$

$$d(E_v[\rho]) \approx \int \left(\frac{\delta E_v}{\delta \rho(\vec{r})} \right)_v \delta \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int \left(\frac{\delta E_v}{\delta v(\vec{r})} \right)_\rho \delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-59)$$

Il s'agit bien là d'une approximation puisque d'après le premier théorème de Hohenberg-Kohn, densité électronique et potentiel externe ne sont pas des variables indépendantes.

Par identification dans les équations (4-19) et (4-59), il ressort :

$$\left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \approx \left(\frac{\delta E_v}{\delta \rho(\vec{r})} \right)_v = \mu \quad (4-60)$$

$$\left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \approx \left(\frac{\delta E_v}{\delta v(\vec{r})} \right)_\rho \approx v(\vec{r}) \quad (4-61)$$

L'équation (4-24) renseigne directement sur le sens physique à donner au potentiel chimique et sur son lien étroit avec le concept d'électronégativité. En effet, en 1961, Iczkowski et Margrave⁴⁴ ont défini l'électronégativité χ comme :

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v \quad (4-62)$$

De plus d'après l'équation (4-51) une expression approchée du potentiel chimique est l'opposée de l'électronégativité définie selon Mulliken.⁴⁵

Il semble donc raisonnable d'écrire :²⁷

$$\mu = -\chi \quad (4-63)$$

Il en ressort que le potentiel chimique rend compte de la propension d'un système moléculaire à attirer les électrons à lui.

Soient deux partenaires A et B, avec des potentiels chimiques respectifs μ_A et μ_B qui entrent en interaction. Dans l'hypothèse qu'ils puissent s'échanger des électrons à potentiel externe constant, la variation d'énergie du système total s'écrit alors au premier ordre :

$$\Delta E = \mu_A \Delta N_A + \mu_B \Delta N_B \quad (4-64)$$

où ΔN_A et ΔN_B sont respectivement la variation du nombre d'électrons de A et de B. Par conservation du nombre total d'électrons :

$$\Delta N_A = -\Delta N_B = \Delta N \quad (4-65)$$

ce qui permet d'écrire :

$$\Delta E = (\mu_A - \mu_B) \Delta N \quad (4-66)$$

L'interaction entre A et B est donc stabilisante à condition que $(\mu_A - \mu_B)$ et ΔN soient de signes opposés. Autrement dit, *c'est la différence de potentiel chimique entre les deux partenaires qui est le moteur du transfert d'électrons, et le flux d'électrons s'établit spontanément du partenaire de plus grand potentiel chimique (plus faible électronégativité) vers le partenaire de plus faible potentiel chimique (plus grande électronégativité)*. Le transfert s'arrête lorsque les potentiels chimiques des deux partenaires s'égalisent, en accord avec le principe d'égalisation des électronégativités de Sanderson.⁴⁶

L'évaluation du potentiel chimique des systèmes moléculaires permet donc dans une certaine mesure de les classer parmi les acides ou les bases de Lewis. Puisque le potentiel chimique est une grandeur qui est négative, un acide de Lewis, qui est un accepteur d'électron, doit avoir un potentiel chimique très négatif. Inversement, une base de Lewis, qui est un donneur d'électron, doit avoir un potentiel chimique proche de zéro.

4.3.2.4.2. La dureté chimique et la mollesse globale - Si l'on reprend l'exemple du paragraphe précédent de deux partenaires A et B qui entrent en interaction, conduisant ainsi au transfert d'une fraction d'électron à potentiel externe constant, la variation d'énergie à l'ordre 2 s'écrit :

$$\Delta E = (\mu_A - \mu_B)\Delta N + \frac{1}{2}(\eta_A + \eta_B)(\Delta N)^2 \quad (4-67)$$

La fraction d'électron transférée $\Delta N_{\text{transféré}}$ est celle qui maximise la variation d'énergie :

$$\Delta N_{\text{transféré}} = \frac{\mu_A - \mu_B}{\eta_A + \eta_B} \quad (4-68)$$

Sachant que la dureté d'un système moléculaire, d'après la relation (4-53) est forcément positive, il ressort clairement de l'équation (4-68) que la dureté chimique peut être vue comme la *résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron*, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une *mesure de la stabilité*⁴⁷ d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire. On notera l'analogie de l'équation (4-68) avec la loi d'Ohm en électricité si l'on fait un parallélisme entre différence de potentiel électrique et différence de potentiel chimique, entre courant électrique et transfert d'électrons, et entre résistance ohmique et dureté chimique.

Compte-tenu du lien qui existe entre dureté chimique et mollesse globale (4-36), plus la mollesse globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable.

Ceci est à mettre en lien avec le Principe de Dureté Maximum de Pearson⁴⁸ (PMH pour *Principle of Maximum Hardness*) qui dit qu'il semble exister une loi de la nature selon laquelle les molécules s'arrangent de façon à être le plus dure possible. Certains éléments de justification théorique ont pu être apportés dans le cadre de la DFT.^{49,50,51,52,42}

4.3.2.4.3. La densité électronique - La densité électronique est sans aucun doute le descripteur local de réactivité le plus intuitif. Il traduit la réponse de l'énergie électronique à une variation de

potentiel externe à nombre d'électrons constant. Ainsi, au premier ordre, la variation d'énergie suite à une modification du potentiel externe ressenti par les électrons sans que le nombre de ces derniers ne soit modifié est donné par :

$$\Delta E = \int \rho(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4-69)$$

Si deux systèmes A et B entrent en interaction, le nombre total d'électrons est conservé mais le potentiel externe ressenti par les électrons en chaque point est modifié par les noyaux et les électrons du second partenaire. La variation d'énergie totale s'écrit :

$$\Delta E = \int \rho(\vec{r}_A) \Delta v(\vec{r}_A) d\vec{r}_A + \int \rho(\vec{r}_B) \Delta v(\vec{r}_B) d\vec{r}_B \quad (4-70)$$

$\Delta v(\vec{r}_A)$ est la somme de deux contributions : l'une qui vient des électrons de B et qui a tendance à augmenter le potentiel ressenti en \vec{r}_A , et une autre qui provient des noyaux de B, qui au contraire diminue le potentiel externe ressenti par les électrons de A en \vec{r}_A . La réciproque est vraie pour $\Delta v(\vec{r}_B)$. Comme la densité électronique est une grandeur positive, il en ressort que la variation d'énergie induite par l'approche de deux partenaires chimique est la somme d'une contribution stabilisante due à l'attraction entre noyaux de l'un et électrons de l'autre, et une contribution déstabilisante due à la répulsion entre les électrons de l'un et ceux de l'autre.

4.3.2.4.4. Les fonctions de Fukui et la mollesse locale - La fonction de Fukui, définie par l'équation (4-27), est un descripteur de réactivité central de la DFT. Elle traduit la propension de la densité électronique à se déformer en \vec{r} sous l'effet d'une modification du nombre d'électrons du système. Elle renseigne sur la façon la plus énergétiquement favorable de modifier le nombre d'électrons du système.⁴²

Comme cela a été remarqué au paragraphe 4.3.2.2., il est courant de distinguer le cas d'un gain d'électron et celui d'une perte d'électron. Ainsi f^+ est la réponse de la densité électronique à un gain d'électron (ou à une attaque nucléophile) à potentiel externe constant tandis que f^- est la réponse à une perte d'électron (ou à une attaque électrophile) à potentiel externe constant. Il est important de remarquer que compte-tenu de leurs définitions, f^+ (4-49) et f^- (4-50) sont des grandeurs positives. Ainsi au cours d'un transfert d'électron d'un nucléophile vers un électrophile, ce sont les sites de l'électrophile (E) où f^+ est la plus grande qui vont voir leur densité électronique augmentée considérablement et ce sont les sites du nucléophile (Nu) où f^- est la plus grande qui vont perdre le plus de densité électronique.

$$\Delta\rho_E(\vec{r}) = f_E^+(\vec{r})\Delta N_E \geq 0 \quad (4-71)$$

$$\Delta\rho_{Nu}(\vec{r}) = f_{Nu}^-(\vec{r})\Delta N_{Nu} \leq 0 \quad (4-72)$$

Ainsi, la fonction de Fukui f^+ (f^-) permet de différencier au sein d'un même système moléculaire les sites les plus aptes à recevoir (perdre) de la densité électronique.

La mollesse locale est l'équivalent dans l'ensemble grand canonique de la fonction de Fukui. Elles sont reliées par la relation (4-37) de laquelle il ressort qu'elles contiennent la même information locale. Par contre, la mollesse locale contient une information globale qui n'est pas présente dans la fonction de Fukui. La mollesse locale, issue de l'ensemble grand canonique, est un descripteur de réactivité consistant en taille, au contraire de la fonction de Fukui, issue de l'ensemble canonique. Pour cette raison, si $f(\vec{r})$ et $s(\vec{r})$ peuvent être utilisées de façon indifférente comme indice de comparaison intramoléculaire, on préférera utiliser la mollesse locale comme indice de comparaison de nucléophilie ou d'électrophilie intermoléculaire. Au paragraphe 4.3.3.2, l'utilité de ces descripteurs pour rationaliser la régiosélectivité de certaines réactions entre un électrophile et un nucléophile sera explicitée.

4.3.2.4.5. Les descripteurs duals canonique et grand canonique - D'après la relation (4-54) le descripteur dual canonique^{31,53} est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui f^+ et f^- . Il peut donc prendre des valeurs positives et des valeurs négatives. Un site avec une valeur très positive du descripteur dual canonique correspond à un site où $f^+(\vec{r}) > f^-(\vec{r})$, i.e. un site plus apte à recevoir de la densité électronique qu'à en céder, ou encore plus électrophile que nucléophile. A l'inverse, un site avec une valeur très négative du descripteur dual canonique doit correspondre à un site plus apte à céder de la densité électronique qu'à en recevoir, i.e. plus nucléophile qu'électrophile. Enfin, un site avec une valeur du descripteur dual proche de zéro correspond à un site dont la capacité à recevoir et celle à céder de la densité électronique sont équivalentes. Au paragraphe III.3.3, l'utilité de ce descripteur pour rationaliser la stéréosélectivité de certaines réactions entre un électrophile et un nucléophile sera explicitée. On comprend cependant toute l'importance qu'il peut avoir pour caractériser la réactivité de systèmes qui sont à la fois nucléophiles et électrophiles.

La définition du descripteur dual grand canonique³⁴ est donnée par la relation (4-40) où il apparaît qu'il est relié à la fois au descripteur dual canonique et à la fonction de Fukui.

En s'appuyant sur le fait que l'hyperdureté prend généralement des valeurs bien plus faibles que la dureté,³⁰ on peut considérer que le descripteur dual grand canonique et le descripteur dual canonique contiennent la même information locale. Mais de la même façon que la mollesse locale est un indice de réactivité consistant en taille au contraire de la fonction de Fukui, le descripteur dual grand canonique est consistant en taille au contraire du descripteur dual canonique. Dans le cas d'une étude comparative de la réactivité de deux systèmes de tailles différentes, on utilisera donc le potentiel dual grand canonique $s^{(2)}(\vec{r})$ plutôt que le descripteur dual canonique $f^{(2)}(\vec{r})$, pertinent seulement pour une comparaison intramoléculaire.

4.3.3. La DFT conceptuelle et la sélectivité chimique

Au-delà du sens physique des descripteurs de réactivité présentés précédemment, il est intéressant de voir dans quelle mesure ils permettent de rationaliser la sélectivité de certaines réactions. Le paragraphe 4.3.3.1 illustre le fait que le principe de réactivité HSAB de Pearson peut être rationalisé dans le cadre de la DFT. Puis les paragraphes 4.3.3.2 et 4.3.3.3 explicitent les similarités et les différences entre la DFT conceptuelle et les deux théories de la réactivité présentées au début de ce chapitre, à savoir la théorie des orbitales frontières de Fukui et le modèle de Klopman-Salem.

4.3.3.1. La DFT conceptuelle et le principe HSAB

Le succès d'un modèle de réactivité vient avant tout de sa capacité à rationaliser des principes de réactivité empiriques comme le principe HSAB de Pearson.

Un des reproches qui a été fait à Pearson à propos du principe HSAB est le manque d'une définition rigoureuse de la dureté et de la mollesse. Dans le cadre de la DFT, la dureté chimique est clairement définie selon (4-26) et une expression en est fournie par (4-53). La classification des acides et des bases dans la catégorie « dur » ou « mou » que permet cette définition est en accord avec le principe HSAB. De plus, il a été récemment montré par Ayers⁵⁴ que la dureté chimique, telle qu'elle est définie dans le cadre de la DFT, peut être reliée à la charge, à la taille et à la polarisabilité d'un cation ou d'un anion, confirmant que l'utilisation de la DFT doit permettre de rationaliser le principe HSAB.

$$q \propto \eta \quad (4-73)$$

$$r \propto \frac{1}{\eta} \quad (4-74)$$

$$\alpha \propto \frac{1}{\eta^3} \quad (4-75)$$

où q est la charge d'un ion, η sa dureté, r son rayon atomique et α sa polarisabilité.

Différents arguments théoriques ont été apportés au fil du temps en faveur du principe HSAB.^{28,55,56,57,58,54} Grâce aux travaux récents qui ont été menés sur le sujet,^{57,58,54} il semble que la démonstration la plus satisfaisante de l'existence d'un principe HSAB soit celle qui suit.⁵⁴

Lors de la formation d'un complexe acide-base, la variation d'énergie du système total peut être divisée en plusieurs contributions : celle due au transfert d'électron de la base vers l'acide (ΔE_{el}), celle due à l'interaction coulombienne entre la charge du site réactionnel de l'acide et la charge du site réactionnel de la base ($\Delta E_{Coulomb}$), et enfin celle due à la polarisation mutuelle des deux partenaires (dispersion de London) ($\Delta E_{dispersion}$).

$$\Delta E_{el} = -\frac{(\mu_B - \mu_A)^2}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (4-76)$$

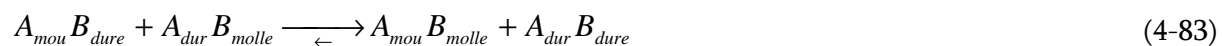
$$\Delta E_{Coulomb} = \frac{q_A q_B}{r_A + r_B} \quad (4-77)$$

$$\Delta E_{dispersion} = \frac{-3}{2} \frac{\epsilon_A \epsilon_B}{(\epsilon_A + \epsilon_B)} \frac{\alpha_A \alpha_B}{(r_A + r_B)^6} \approx \frac{-3}{2} \frac{\eta_A \eta_B}{(\eta_A + \eta_B)} \frac{\alpha_A \alpha_B}{(r_A + r_B)^6} \quad (4-78)$$

Il apparaît clairement que la contribution due au transfert de charge sera d'autant plus stabilisante que les deux partenaires seront mous, et que la contribution due à l'interaction coulombienne sera d'autant plus stabilisante que les deux partenaires seront durs. La contribution due à la polarisation est plus difficile à interpréter.

A partir des expressions (4-76) à (4-78) et des expressions (4-73) à (4-75) qui donnent la dépendance de la charge, de la taille et de la polarisabilité avec la dureté, le caractère endo- ou exothermique des réactions suivantes peut être étudié :





La préférence d'un complexe dur-dur par rapport à un complexe dur-mou du point de vue du transfert de charge, et la préférence d'un complexe mou-mou par rapport à un complexe dur-mou du point de vue interaction électrostatique entrent en synergie lors de la réaction de double échange (4-83) pour faire que cette dernière soit fortement exothermique, en parfait accord avec le principe HSAB. Au contraire, la préférence d'un complexe dur-mou par rapport à un complexe dur-dur du point de vue du transfert de charge entre en compétition avec la préférence d'un complexe dur-dur par rapport à un complexe dur-mou du point de vue interaction électrostatique lors des réactions de simple échange (4-80) et (4-81). C'est l'effet qui a la plus forte contribution qui induit l'accord ou non avec le principe HSAB, ainsi que la contribution de la polarisation. La même compétition entre en jeu pour les réactions de simple échange (4-79) et (4-82), à ceci près que du point de vue transfert de charge, un complexe mou-mou est préférable à un complexe mou-dur, alors que du point de vue interaction électrostatique un complexe mou-dur est préférable à un complexe mou-mou. Ceci explique le fait qu'il soit plus fréquent de trouver des exceptions au principe HSAB lors de réactions de simple échange que lors de réactions à double échange.

4.3.3.2. La DFT conceptuelle et la régiosélectivité

La DFT conceptuelle permet également de traiter le problème de la régiosélectivité de certaines réactions chimiques. Cette partie illustre dans quelle mesure elle permet de retrouver les résultats de la théorie des orbitales frontières, et dans quelle mesure elle peut se montrer supérieure.

Selon que la réaction est soit sous contrôle électrostatique soit sous contrôle de transfert de charge, divers descripteurs de réactivité permettent de rationaliser la régiosélectivité observée. La meilleure façon de trouver le descripteur pertinent est d'écrire la variation d'énergie potentielle induite par la perturbation provoquée par l'entrée en interaction d'un nucléophile et d'un électrophile,^{59,42,43,60} comme l'avaient fait Klopman et Salem en 1968 avec le formalisme des orbitales moléculaires.^{7,8} Lorsque deux partenaires chimiques entrent en interaction, le nombre d'électrons de chacun des deux partenaires est modifié sous l'effet de leur différence de potentiels chimiques, ainsi que le potentiel externe ressenti par les électrons de chacun, dû à la présence des noyaux et des électrons du second partenaire. Par application du théorème de Taylor, au second ordre la variation d'énergie potentielle $\Delta E_{\text{interaction}}$ du système total s'écrit :

$$\Delta E_{\text{interaction}} = \Delta E_A + \Delta E_B + \Delta U_{nn} \quad (4-84)$$

où ΔU_{nn} est la variation de répulsion internucléaire induite par l'entrée en interaction des deux partenaires chimiques.

$$\Delta E_A = \left(\mu_A + \frac{1}{2} \eta_A \Delta N_A \right) \Delta N_A + \int (\rho_A(\vec{r}) + \Delta N_A f_A^+(\vec{r})) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \chi_{1,A}(\vec{r}, \vec{r}') \Delta v_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \quad (4-85)$$

$$\Delta E_B = \left(\mu_B + \frac{1}{2} \eta_B \Delta N_B \right) \Delta N_B + \int (\rho_B(\vec{r}) + \Delta N_B f_B^-(\vec{r})) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \chi_{1,B}(\vec{r}, \vec{r}') \Delta v_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \quad (4-86)$$

où A est l'acide ou l'électrophile, et B la base ou le nucléophile.

Par conservation du nombre total d'électrons,

$$\Delta N_A = -\Delta N_B = \Delta N > 0 \quad (4-87)$$

La variation de répulsion internucléaire peut s'exprimer approximativement comme :

$$\Delta U_{nn} = -\sum_{\alpha \in A} Z_{\alpha} \Delta v_A(\vec{R}_{\alpha}) - \sum_{\beta \in B} Z_{\beta} \Delta v_B(\vec{R}_{\beta}) \quad (4-88)$$

d'où

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{interaction}} = & \left[(\mu_A - \mu_B) \Delta N + \frac{1}{2} (\eta_A + \eta_B) \Delta N^2 \right] \\ & + \int (\rho_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\alpha \in A} Z_{\alpha} \Delta v_A(\vec{R}_{\alpha}) + \int (\rho_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\beta \in B} Z_{\beta} \Delta v_B(\vec{R}_{\beta}) \\ & + \Delta N \left[\int (f_A^+(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r}) - \int (f_B^-(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r}) \right] \\ & + \frac{1}{2} \left[\iint \chi_{1,A}(\vec{r}, \vec{r}') \Delta v_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' + \iint \chi_{1,B}(\vec{r}, \vec{r}') \Delta v_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \right] \end{aligned} \quad (4-89)$$

Dans l'équation (4-89), le terme de la première ligne est un terme global qui ne gouverne pas la régiosélectivité, au contraire des termes des trois autres lignes.

Si l'on néglige les termes de la quatrième ligne qui sont des termes de polarisation, par rapport aux termes des deuxième et troisième lignes qui sont des termes de transfert de charge et d'interaction électrostatique, le terme qui gouverne la régiosélectivité va dépendre de la valeur de ΔN , i.e. de l'importance du transfert électronique, dont une valeur approchée est donnée par (4-68).

Si ΔN est grand, i.e. si la réaction est sous contrôle de transfert de charge, c'est le terme $\int (f_A^+(\vec{r})\Delta v_A(\vec{r})d\vec{r}) - \int (f_B^-(\vec{r})\Delta v_B(\vec{r})d\vec{r})$ qui gouverne la régiosélectivité de la réaction. Au contraire, si ΔN est petit, i.e. si la réaction est sous contrôle électrostatique, la régiosélectivité est gouvernée par :

$$\int (\rho_A(\vec{r})\Delta v_A(\vec{r})d\vec{r}) - \sum_{\alpha \in A} Z_{\alpha} \Delta v_A(\vec{R}_{\alpha}) + \int (\rho_B(\vec{r})\Delta v_B(\vec{r})d\vec{r}) - \sum_{\beta \in B} Z_{\beta} \Delta v_B(\vec{R}_{\beta}).$$

La variation de potentiel externe ressentie par les électrons de chacun des deux partenaires est due à la présence des noyaux et des électrons du second partenaire, ce qui peut se traduire par :^{61,59}

$$\Delta v_A(\vec{r}) = \Delta v_A^{\text{noyaux } B}(\vec{r}) + \Delta v_A^{\text{électrons } B}(\vec{r}) \quad (4-90)$$

$$\Delta v_B(\vec{r}) = \Delta v_B^{\text{noyaux } A}(\vec{r}) + \Delta v_B^{\text{électrons } A}(\vec{r}) \quad (4-91)$$

Compte-tenu du fait que le site réactif d'un agent nucléophile (électrophile) est souvent chargé négativement (positivement), on a :

$$\Delta v_A^{\text{noyaux } B}(\vec{r}) > 0 \quad (4-92)$$

$$\Delta v_B^{\text{noyaux } A}(\vec{r}) < 0 \quad (4-93)$$

Quant au fait que le transfert d'électrons se fasse du nucléophile (ou base) vers l'électrophile (ou acide), cela implique que :

$$\Delta v_A^{\text{électrons } B}(\vec{r}) < 0 \quad (4-94)$$

$$\Delta v_B^{\text{électrons } A}(\vec{r}) > 0 \quad (4-95)$$

Dans le cas d'une réaction sous contrôle de transfert de charge, les réactants ne sont pas particulièrement chargés, et la contribution électronique de la variation de potentiel externe l'emporte sur la contribution nucléaire d'où :

$$\Delta v_A(\vec{r}) < 0 \quad (4-96)$$

$$\Delta v_B(\vec{r}) > 0 \quad (4-97)$$

Le terme $\Delta N \left[\int (f_A^+(\vec{r})\Delta v_A(\vec{r})d\vec{r}) - \int (f_B^-(\vec{r})\Delta v_B(\vec{r})d\vec{r}) \right]$ est donc une contribution stabilisante à l'énergie d'interaction. Elle est d'autant plus stabilisante que l'interaction entre acide et base se fait entre le site de A présentant la plus forte valeur de $f_A^+(\vec{r})$ et le site de B présentant la plus forte valeur de $f_B^-(\vec{r})$. Ce résultat est le même que celui obtenu dans la théorie des orbitales frontières. En effet, on peut faire le parallèle entre les fonctions de la DFT f^+ (4-49) et f^- (4-50),

et les fonctions de la théorie des orbitales frontières $f_r^{(E)}$ (4-1), $f_r^{(N)}$ (4-2). Néanmoins, les fonctions de Fukui, à l'inverse des fonctions densité électronique frontière, prennent en compte la relaxation orbitale et la corrélation électronique et permettent donc de rationaliser des problèmes de régiosélectivité qui ne peuvent pas l'être dans le cadre de la théorie des orbitales frontières.⁶²

Dans le cas d'une réaction sous contrôle électrostatique où les sites réactionnels de l'acide et de la base sont fortement chargés, la contribution nucléaire à la variation de potentiel externe l'emporte sur la contribution électronique et l'on a :

$$\Delta v_A(\vec{r}) > 0 \quad (4-98)$$

$$\Delta v_B(\vec{r}) < 0 \quad (4-99)$$

$\int (\rho_A(\vec{r})\Delta v_A(\vec{r})d\vec{r}) - \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Delta v_A(\vec{R}_\alpha) + \int (\rho_B(\vec{r})\Delta v_B(\vec{r})d\vec{r}) - \sum_{\beta \in B} Z_\beta \Delta v_B(\vec{R}_\beta)$ est alors composé de

deux termes stabilisants : $-\sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Delta v_A(\vec{R}_\alpha)$ et $\int (\rho_B(\vec{r})\Delta v_B(\vec{r})d\vec{r})$, et de deux termes déstabilisants :

$\int (\rho_A(\vec{r})\Delta v_A(\vec{r})d\vec{r})$ et $-\sum_{\beta \in B} Z_\beta \Delta v_B(\vec{R}_\beta)$. L'interaction entre l'acide et la base se fait donc

préférentiellement entre un site de A portant une faible densité électronique et un site de B portant une forte densité électronique. On retrouve bien le même résultat que celui obtenu à partir de l'équation de Klopman-Salem dans le cas d'une réaction sous contrôle électrostatique.

4.3.3.3. La DFT conceptuelle et la stéréosélectivité

Dans le cadre de la théorie des orbitales frontières, la stéréosélectivité est principalement expliquée par un recouvrement maximal de la LUMO de l'électrophile et la HOMO du nucléophile. La phase relative des deux orbitales frontières est un élément essentiel à prendre en compte. Dans le cadre de la DFT, la phase des orbitales moléculaires est une information qui est perdue. Cependant, il est possible de rationaliser la stéréosélectivité de certaines réactions et en particulier de retrouver les règles de Woodward-Hoffmann en faisant appel au descripteur dual.^{31,53,34}

Avec les mêmes notations que dans le paragraphe précédent, l'écriture de l'énergie d'interaction comme une perturbation au troisième ordre donne :

$$\begin{aligned}
 \Delta E_{\text{interaction}} = & \left[(\mu_A - \mu_B) \Delta N + \frac{1}{2} (\eta_A + \eta_B) \Delta N^2 + \frac{1}{6} (\gamma_A - \gamma_B) \Delta N^3 \right] \\
 & + \int (\rho_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Delta v_A(\vec{R}_\alpha) + \int (\rho_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\beta \in B} Z_\beta \Delta v_B(\vec{R}_\beta) \\
 & + \Delta N \left[\int \left(\left(f_A^+(\vec{r}) + \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_A(\vec{r}) \right) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r} \right) - \int \left(\left(f_B^-(\vec{r}) - \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_B(\vec{r}) \right) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r} \right) \right] \\
 & + \frac{1}{2} \left[\iint \left(\chi_{1,A}(\vec{r}, \vec{r}') + \frac{2}{3} \Delta N \xi_A(\vec{r}, \vec{r}') \right) \Delta v_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' + \iint \left(\chi_{1,B}(\vec{r}, \vec{r}') - \frac{2}{3} \Delta N \xi_B(\vec{r}, \vec{r}') \right) \Delta v_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \right] \\
 & + \frac{1}{6} \left[\iiint \chi_{2,A}(\vec{r}, \vec{r}', \vec{r}'') \Delta v_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}') \Delta v_A(\vec{r}'') d\vec{r} d\vec{r}' d\vec{r}'' + \iiint \chi_{2,B}(\vec{r}, \vec{r}', \vec{r}'') \Delta v_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}') \Delta v_B(\vec{r}'') d\vec{r} d\vec{r}' d\vec{r}'' \right]
 \end{aligned}
 \tag{4-100}$$

De la même façon que dans le paragraphe précédent, si l'on ne tient pas compte des effets de polarisation, la stéréosélectivité de la réaction est donnée par le terme :

$$\begin{aligned}
 & \int (\rho_A(\vec{r}) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Delta v_A(\vec{R}_\alpha) + \int (\rho_B(\vec{r}) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r}) - \sum_{\beta \in B} Z_\beta \Delta v_B(\vec{R}_\beta) \\
 & + \Delta N \left[\int \left(\left(f_A^+(\vec{r}) + \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_A(\vec{r}) \right) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r} \right) - \int \left(\left(f_B^-(\vec{r}) - \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_B(\vec{r}) \right) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r} \right) \right]
 \end{aligned}$$

Dans le cas d'une réaction sous contrôle de transfert de charge, la sélectivité de la réaction est donnée par le terme :

$$\Delta N \left[\int \left(\left(f_A^+(\vec{r}) + \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_A(\vec{r}) \right) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r} \right) - \int \left(\left(f_B^-(\vec{r}) - \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_B(\vec{r}) \right) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r} \right) \right]$$

Une expression approchée de la variation du potentiel externe ressenti par les électrons de chacun des deux partenaires est la variation de potentiel externe induite par les électrons de l'autre partenaire, dont un ordre de grandeur est donné par :⁶¹

$$\Delta v_A(\vec{r}) \approx \int \frac{\delta \rho_B(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \approx -\Delta N \int \frac{f_B^-(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}'
 \tag{4-101}$$

$$\Delta v_B(\vec{r}) \approx \int \frac{\delta \rho_A(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \approx +\Delta N \int \frac{f_A^+(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}'
 \tag{4-102}$$

d'où :

$$\begin{aligned}
 & \Delta N \left[\int \left(f_A^+(\vec{r}) + \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_A(\vec{r}) \right) \Delta v_A(\vec{r}) d\vec{r} \right] - \int \left(f_B^-(\vec{r}) - \frac{1}{3} \Delta N \Delta f_B(\vec{r}) \right) \Delta v_B(\vec{r}) d\vec{r} \Bigg] \\
 & \approx -2\Delta N \left[\iint \frac{f_A^+(\vec{r}) f_B^-(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right] - \frac{1}{3} (\Delta N)^2 \left[\iint \frac{\Delta f_A(\vec{r}) f_B^-(\vec{r}') - \Delta f_B(\vec{r}) f_A^+(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right] \quad (4-103) \\
 & \approx -2\Delta N \left[\iint \frac{f_A^+(\vec{r}) f_B^-(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right] + \frac{1}{3} (\Delta N)^2 \left[\iint \frac{\Delta f_A(\vec{r}) \Delta f_B(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right]
 \end{aligned}$$

Le premier terme, $-2\Delta N \left[\iint \frac{f_A^+(\vec{r}) f_B^-(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right]$, cela a été vu précédemment, contrôle la régiosélectivité de la réaction. Le site de A où $f_A^+(\vec{r})$ est le plus grand interagit avec le site de B $f_B^-(\vec{r}')$ où est le plus grand.

La stéréosélectivité est contrôlée par le second terme : $\frac{1}{3} (\Delta N)^2 \left[\iint \frac{\Delta f_A(\vec{r}) \Delta f_B(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \right]$

Ce terme est stabilisant à condition que les sites de A correspondant à des valeurs positives du descripteur dual interagissent avec des sites de B correspondant à des valeurs négatives du descripteur dual, et inversement. Or les zones positives du descripteur dual correspondent à des sites plus électrophiles que nucléophiles, et les zones négatives à des sites plus nucléophiles qu'électrophiles. La stéréosélectivité est donc régie par la maximisation du nombre d'interactions électrophiles / nucléophiles. On peut vérifier que les règles de Woodward-Hoffmann sont en total accord avec cette règle.³⁴

4.3.4. Autres indices de réactivité : nucléophilie / électrophilie

Mis à part les descripteurs de réactivité définis comme les dérivées partielles de l'énergie à différents ordre dans différents ensemble, et que l'on pourrait qualifier de descripteurs naturels, d'autres indices de réactivité ont été développés au fil du temps, pour décrire entre autres la nucléophilie et l'électrophilie.

4.3.4.1. Réactivité globale

On peut définir l'électrophilie d'un système moléculaire comme sa capacité à se lier fortement à un partenaire nucléophile par transfert d'électrons.

Un électrophile de potentiel chimique μ et de dureté η en contact avec un réservoir d'électrons de potentiel chimique nul acceptera des électrons jusqu'à ce que son potentiel chimique devienne nul lui aussi, en accord avec le principe d'égalisation des électronégativités de Sanderson. La quantité d'électrons nécessaire pour saturer l'électrophile est donc donnée par :

$$\Delta\mu_{El} = -\mu_{El} = \eta_{El} \Delta N_{sat} \Leftrightarrow \Delta N_{sat} = -\frac{\mu_{El}}{\eta_{El}} \quad (4-104)$$

Suite à ce flux d'électrons, l'énergie électronique de l'électrophile est stabilisée d'une quantité :

$$\Delta E_{El} = \mu_{El} \Delta N_{sat} + \frac{1}{2} \eta_{El} (\Delta N_{sat})^2 = -\frac{1}{2} \frac{\mu_{El}^2}{\eta_{El}} \quad (4-105)$$

Plus l'énergie de stabilisation est importante, plus le système est électrophile, de sorte qu'une mesure de l'électrophilie d'un système peut être donnée par :^{63,64}

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4-106)$$

ω est appelé « *indice global d'électrophilie* ». Il s'agit d'une grandeur positive. Plus la valeur de ω est élevée, plus le système est électrophile.

Ce sont en réalité des études expérimentales menées par Maynard et al.^{65,66} en 1998 qui ont conduit Parr et al. à penser que ω pouvait être un bon indice d'électrophilie.

Un bon électrophile est donc associé à un potentiel chimique très bas et/ou à une faible dureté chimique, i.e. un acide mou.

Parallèlement au pouvoir électrophilie d'un système moléculaire, il peut être intéressant de mesurer le plus ou moins bon caractère nucléophile ou électrophile d'un groupe partant. Les indices suivants ont été proposés :^{60,67}

$$\lambda_N = \exp(-\beta_N \Delta E_{nucleophile}) \quad (4-107)$$

$$\text{avec } \Delta E_{nucleophile} = \omega + \left(\mu + \frac{1}{2} \eta \right) = \frac{(\mu + \eta)^2}{2\eta} \quad (4-108)$$

$$\text{et } \beta_N = 1,841 \text{ eV} \quad (4-109)$$

$$\lambda_E = \exp(-\beta_E \Delta E_{electrophile}) \quad (4-110)$$

$$\text{avec } \Delta E_{electrophile} = \omega + \left(\mu - \frac{1}{2} \eta \right) = \frac{(\mu - \eta)^2}{2\eta} \quad (4-111)$$

$$\text{et } \beta_E = 0,148 \text{ eV} \quad (4-112)$$

$\Delta E_{\text{nucleophuge}}$ et $\Delta E_{\text{electrophuge}}$ sont respectivement l'énergie de dissociation d'un nucléophuge et l'énergie de dissociation d'un électrophuge en présence d'un nucléophile parfait (dont l'énergie ne varie pas). λ_N et λ_E sont donc respectivement des indices de nucléofugacité et d'électrofugacité. Les valeurs de β_N et β_E sont choisies arbitrairement de façon à ce que $\lambda_N(H^-) = 1$ et $\lambda_E(H^+) = 1$.⁶⁷

4.3.4.2. Réactivité locale

Un système peut avoir un certain pouvoir électrophile global, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels le constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local. Dans les paragraphes précédents, il a été vu que les descripteurs de réactivité locale $f(\vec{r})$ et $s(\vec{r})$ renseignaient sur la propension d'un système à déformer sa densité électronique sous l'effet d'un changement du nombre d'électrons du système. La fonction de Fukui permet de comparer la réactivité de différents sites appartenant à un même système alors que la mollesse locale est adaptée pour comparer la réactivité de sites appartenant à des systèmes de tailles différentes. Il est donc relativement intuitif de proposer l'indice suivant pour mesurer le pouvoir électrophile local d'un site particulier :⁶⁸

$$\omega(\vec{r}) = \omega f(\vec{r}) \quad (4-113)$$

Cet indice tient compte à la fois du pouvoir électrophile global du système, et de la différence de réactivité des différents sites le constituant.

Ainsi, on peut définir quatre indices locaux de nucléophilie / électrophilie :^{68,69}

$$\omega^+(\vec{r}) = \omega f^+(\vec{r}) \quad (4-114)$$

$$\omega^-(\vec{r}) = \omega f^-(\vec{r}) \quad (4-115)$$

$$\omega^0(\vec{r}) = \omega f^0(\vec{r}) \quad (4-116)$$

$$\Delta\omega(\vec{r}) = \omega f^{(2)}(\vec{r}) \quad (4-117)$$

L'information locale est la même que dans $f^+(\vec{r})$, $f^-(\vec{r})$, $f^0(\vec{r})$ et $f^{(2)}(\vec{r})$. Néanmoins, parce qu'ils tiennent compte de la réactivité globale du système, ces indices sont plus adaptés pour comparer la réactivité de sites n'appartenant pas à un même système. Cependant, parce qu'ils ne

sont pas consistants en taille, ils sont donc moins adaptés que : $s^+(\vec{r})$, $s^-(\vec{r})$, $s^0(\vec{r})$ et

$$\frac{1}{\eta^2} \left\{ \frac{\gamma}{\eta} f(\vec{r}) - f^{(2)}(\vec{r}) \right\}.^{34}$$

4.3.5. Evaluation des indices de réactivité

Dans ce paragraphe vont être explicitées les différentes façons d'évaluer les descripteurs de réactivité définis dans ce chapitre à partir du résultat d'un calcul DFT effectué selon la méthode Kohn-Sham, dont le principe a été présenté brièvement au chapitre 3.

4.3.5.1. Indices globaux

Le potentiel chimique μ et la dureté η sont les deux descripteurs globaux à partir desquels peuvent être évalués d'autres indices globaux comme la mollesse globale S ou l'indice global d'électrophilie ω . Ils sont définis par les équations (4-24) et (4-26) et les expressions (4-51) et (4-53) permettent de les évaluer à partir de trois calculs DFT effectués à un même potentiel externe, i.e. pour une même géométrie.

$$\mu = \frac{1}{2} (\mu^+ + \mu^-) = \frac{1}{2} (\mathcal{E}[N+1, v] - \mathcal{E}[N-1, v]) \quad (4-51)$$

$$\eta = (\mathcal{E}[N+1, v] - 2\mathcal{E}[N, v] + \mathcal{E}[N-1, v]) \quad (4-53)$$

Il est possible d'obtenir des expressions approchées à partir d'un seul calcul DFT, au prix d'une approximation basée sur le théorème de Koopmans :

$$A \approx -\mathcal{E}_{LUMO} \quad (4-118)$$

$$I \approx -\mathcal{E}_{HOMO} \quad (4-119)$$

où \mathcal{E}_{LUMO} et \mathcal{E}_{HOMO} sont respectivement l'énergie de l'orbitale de Kohn-Sham la plus basse vacante et la plus haute occupée.

Le potentiel chimique et la dureté peuvent alors être évalués grâce aux expressions suivantes :

$$\mu \approx \frac{1}{2} (\mathcal{E}_{LUMO}[N, v] + \mathcal{E}_{HOMO}[N, v]) \quad (4-120)$$

$$\eta \approx (\mathcal{E}_{LUMO}[N, v] - \mathcal{E}_{HOMO}[N, v]) \quad (4-121)$$

Cependant, il faut être conscient du fait que ces expressions ne tiennent pas compte de la relaxation orbitalaire qui se produit lorsque le système reçoit ou cède un électron. De plus,

compte-tenu de la définition des orbitales Kohn-Sham, l'approximation de Koopmans⁷⁰ est moins bonne qu'avec des orbitales Hartree-Fock.

4.3.5.2. Indices locaux

A partir des densités électroniques du système à N , $N+1$ et $N-1$ électrons, il est possible d'avoir accès aux fonctions de Fukui (relations (4-49), (4-50) et (4-52)), et de là aux molleses locales, aux pouvoirs électrophiles locaux et aux descripteurs duals canoniques et grand canoniques.

4.3.5.2.1. Négliger la relaxation orbitale - De la même façon que pour les indices globaux, il est possible d'évaluer les fonctions de Fukui à partir du résultat d'un seul calcul DFT à condition de négliger la relaxation orbitale :

$$f^+(\vec{r}) \approx |\phi_{LUMO}(\vec{r})|^2 \quad (4-122)$$

$$f^-(\vec{r}) \approx |\phi_{HOMO}(\vec{r})|^2 \quad (4-123)$$

$$f^0(\vec{r}) \approx \frac{1}{2} (|\phi_{LUMO}(\vec{r})|^2 + |\phi_{HOMO}(\vec{r})|^2) \quad (4-124)$$

où $\phi_{LUMO}(\vec{r})$ et $\phi_{HOMO}(\vec{r})$ sont respectivement l'orbitale de Kohn-Sham la plus basse vacante et la plus haute occupée.

On peut alors identifier les fonctions de Fukui aux densités électroniques frontières issues de la théorie des orbitales frontières, ce qui met à nouveau en avant le lien de parenté entre théorie des orbitales frontières et DFT conceptuelle.

$$f^+(\vec{r}) \approx 2f_r^{(N)}(\vec{r}) \quad (4-125)$$

$$f^-(\vec{r}) \approx 2f_r^{(E)}(\vec{r}) \quad (4-126)$$

$$f^0(\vec{r}) \approx 2f_r^{(R)}(\vec{r}) \quad (4-127)$$

4.3.5.2.2. Indices locaux condensés sur les atomes - Si les indices locaux tels qu'ils ont été définis jusqu'à présent ont ceci de conceptuellement satisfaisant qu'ils prennent une valeur différente en chaque point de l'espace, il peut être intéressant d'un point de vue pratique de pouvoir associer une valeur à chaque site réactionnel pour permettre une comparaison quantitative, même si cela implique forcément une perte d'information.⁷¹ On parle alors d'indices condensés. Cela nécessite la définition d'un atome dans une molécule.

$$f_k^+[N, v] = p_k[N + 1, v] - p_k[N, v] \quad (4-128)$$

$$f_k^-[N, v] = p_k[N, v] - p_k[N - 1, v] \quad (4-129)$$

$$f_k^0[N, v] = \frac{1}{2}(p_k[N + 1, v] - p_k[N - 1, v]) \quad (4-130)$$

où $p_k[N, v]$, $p_k[N + 1, v]$ et $p_k[N - 1, v]$ sont respectivement la population électronique de l'atome k dans le système à N , $N + 1$ et $N - 1$ électrons.

Selon le type de population utilisé (Mulliken, Hirschfeld, naturelle, ou autre) différentes valeurs sont obtenues pour les indices condensés de Fukui.^{72,73,74}

A partir des indices condensés de Fukui, il est évidemment possible de construire les indices condensés correspondant aux autres descripteurs locaux de réactivité (molleses locales, pouvoirs électrophiles locaux, descripteurs duals).

4.3.6. Profils de réaction

Parallèlement à l'évaluation des descripteurs de réactivité en début de réaction, il peut également être intéressant de tracer l'évolution des indices au cours de la réaction, afin d'étudier certaines lois de comportement. On parle alors de profils de réaction. Le chemin de réaction le long duquel l'étude est généralement menée est un chemin d'énergie minimum, telle que cette notion a été définie au chapitre 2 et la coordonnée de réaction associée est appelée coordonnée intrinsèque de réaction (IRC pour *Intrinsic Reaction Coordinate*).^{75,76}

4.3.6.1. Principes de réactivité

Suite à la proposition d'un « Principe de Dureté Maximum » par Pearson^{47,48} en 1987, trois questions liées à l'évolution de la dureté au cours d'un processus chimique ont été étudiées :

- La dureté est-elle minimale à l'état de transition ?^{77,78,79,80,81,82,83,84,85,86}
- Lorsque le produit de la réaction est plus stable que le réactif, est-il aussi plus dur ? (et inversement)⁸⁷
- Lorsque plusieurs chemins réactionnels sont en compétition pour conduire aux mêmes produits à partir des mêmes réactifs, le chemin préférentiel est-il celui pour lequel l'état de transition est le moins dur ?⁸⁸

On trouve de nombreux exemples où il semble que l'on puisse répondre par la positive à ces trois questions. Il semble même qu'il s'agisse là d'un principe de réactivité plus général que le domaine de validité restreint imposé par la démonstration de Parr et Chattaraj⁵⁰. En effet, on peut trouver de nombreux exemples de processus chimiques pour lesquels le principe de dureté maximum semble être valide sans pour autant que le potentiel chimique ne soit constant, et encore moins le potentiel externe.^{78,79,80} Parallèlement, on peut citer des cas pour lesquels le principe de dureté maximum n'est pas suivi.^{84,87,86} Or il en est un⁸⁹ pour lequel les potentiels chimique et externe restent sensiblement constants au cours de la déformation étudiée. 20 ans après, le principe de dureté maximum de Pearson conserve donc un certain caractère énigmatique.

De par le lien qui existe entre dureté et d'autres indices de réactivité,⁹⁰ le principe de dureté maximum se décline parfois dans la littérature sous une forme légèrement différente. C'est le cas par exemple du « Principe de Polarisabilité Minimum ».^{91,92,88,86}

De plus, depuis très récemment, un nouveau principe de réactivité est étudié par certains auteurs.^{93,94,95,96,97} Il s'agit du « Principe d'Electrophilie Minimum ».⁹⁸ Selon ce principe de réactivité, les atomes d'un système moléculaire s'arrangent entre eux de façon à atteindre un minimum de leur index global d'électrophilie ω . Il n'y a pas encore de démonstration rigoureuse de ce principe de réactivité.⁹⁹ Néanmoins, compte-tenu de la définition de l'indice global d'électrophilie, à potentiel chimique constant, η est maximal lorsqu' ω est minimal.¹⁰⁰ Par extrapolation, au cours d'un processus chimique, on peut observer au voisinage de l'état de transition un maximum du pouvoir électrophile global.

4.3.6.2. La force de réaction

En 1999, A. Toro-Labbé a introduit un nouvel outil pour analyser le déroulement d'une réaction chimique : la force de réaction.^{101,102} Par analogie avec la notion de force en mécanique newtonienne, la force de réaction F d'une étape élémentaire est définie comme l'opposée de la dérivée première de l'énergie potentielle E_{elec} du système moléculaire par rapport à la coordonnée intrinsèque ξ de la réaction :

$$F(\xi) = -\frac{dE_{elec}}{d\xi} \quad (4-131)$$

où E_{elec} est l'énergie électronique du système dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, telle qu'elle a été définie par l'équation (3-63) au chapitre précédent.

Cette grandeur rassemble l'ensemble des forces agissant sur le système moléculaire au cours d'une réaction chimique pour conduire à la transformation des réactants en produits.

Le profil de force de réaction d'une étape élémentaire possède certaines caractéristiques qui sont communes à toutes les réactions élémentaires. Pour cette raison, on parle parfois de profil « universel ». Ainsi :

- La force de réaction est négative pendant la phase d'activation de la réaction et positive pendant la phase de relaxation.
- Le profil de force de réaction s'annule au(x) réactant(s) (ξ_R), à l'état de transition (ξ_{TS}) et au(x) produit(s) (ξ_P).
- Le profil de force de réaction passe par un minimum pendant la phase d'activation ($\xi_{forcemin}$) et par un maximum pendant la phase de relaxation ($\xi_{forcemax}$).

Ces caractéristiques sont mises en évidence sur la Figure 4-1.

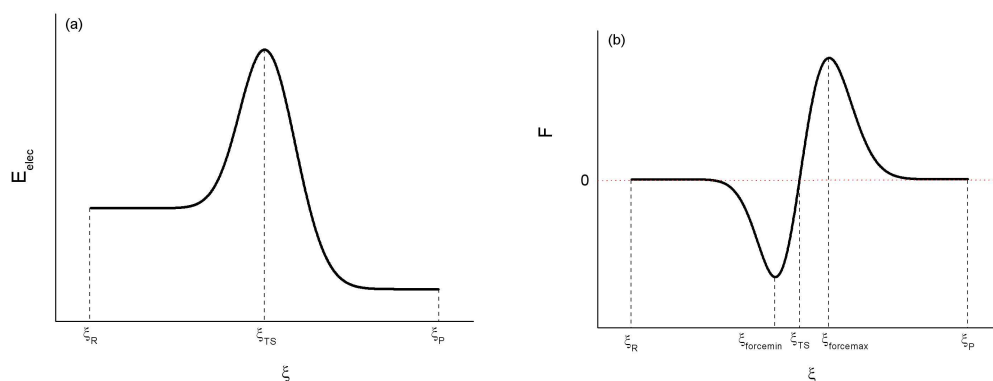


Figure 4-1. Profils universels d'énergie potentielle (a) et de force de réaction (b) pour une réaction élémentaire.

Les trois zéros (ξ_R , ξ_{TS} , ξ_P) et les deux extrema ($\xi_{forcemin}$, $\xi_{forcemax}$) du profil de force de réaction permettent de définir quatre zones le long du chemin de réaction. Diverses études semblent indiquer qu'elles correspondent à différents types de processus mis en jeu.^{103,104,105,106,107} Ainsi, l'essentiel du transfert électronique nécessaire à la transformation du ou des réactant(s) en produit(s) a lieu entre $\xi_{forcemin}$ et $\xi_{forcemax}$. Entre ξ_R et $\xi_{forcemin}$ s'opère un réarrangement structural

visant à faciliter le futur transfert électronique tandis qu'entre ξ_{forcemax} et ξ_p s'opère également un réarrangement structural, correspondant à une relaxation du système.

L'énergie d'activation de la réaction élémentaire étudiée est donnée par l'intégrale :

$$E_{\text{activation}} = - \int_{\xi_R}^{\xi_{TS}} F(\xi) d\xi \quad (4-132)$$

Ainsi, la comparaison des intégrales (4-133) et (4-134) permet de déterminer qui du réarrangement structural préparatoire ou du transfert électronique contribue majoritairement à l'énergie d'activation nécessaire à la réaction étudiée.¹⁰⁸

$$E_{\text{activation},1} = - \int_{\xi_R}^{\xi_{\text{forcemin}}} F(\xi) d\xi \quad (4-133)$$

$$E_{\text{activation},2} = - \int_{\xi_{\text{forcemin}}}^{\xi_{TS}} F(\xi) d\xi \quad (4-134)$$

Ainsi, de par sa capacité à diviser naturellement le chemin de réaction en plusieurs zones, la force de réaction est un outil très utile pour l'analyse du déroulement d'une réaction élémentaire et des profils de réaction de grandeurs telles que le potentiel chimique, la dureté chimique ou encore l'indice global d'électrophilie.

Conclusion

Dans ce chapitre deux modèles théoriques de la réactivité chimique ont été présentés : la théorie des orbitales frontières de Fukui généralisée par Klopman et Salem et la « DFT conceptuelle ». Le second, qui présente l'avantage d'être basé sur l'observable densité électronique plutôt que sur la fonction d'onde, conduit aux mêmes résultats qualitatifs que le premier en ce qui concerne la rationalisation des problèmes de régio- et stéréosélectivité. Il montre cependant un caractère plus général et semble offrir un meilleur cadre pour la définition d'indices de réactivité.

Dans les chapitres 5, 7 et 9 de ce manuscrit qui présentent les résultats de nos études concernant la rationalisation de la différence de réactivité des bases de l'ADN vis-à-vis des réactions de désamination spontanée, de formation de lésions tandem et de formation de dimères de bases

pyrimidiques, il sera fait appel à certains de ces indices, parfois sous leur forme condensée, parfois sous leur forme non condensée.

La DFT conceptuelle permet également par le tracé de profils de réaction d'étudier les principes de réactivité. Ces outils seront utilisés au chapitre 6, où à partir de l'exemple particulier de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination spontanée de la cytosine, la différence entre mécanisme concerté et étape élémentaire simple vis-à-vis de certains de ces principes de réactivité est étudiée.

Références

- ¹ E. Hückel, « Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. I. Die Elektronenkonfiguration des Benzols und verwandter Verbindungen », Zeits. f. Physik 1931, 70, 204-286.
- ² E. Hückel, « Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. II. Quantentheorie der induzierten Polaritäten », Zeits. f. Physik 1931, 72, 310-337.
- ³ E. Hückel, « Quantentheoretische Beiträge zum Problem der aromatischen und ungesättigten Verbindungen III », Zeits. f. Physik 1932, 76, 628-648.
- ⁴ L. Pauling et G. W. Wheland, « The nature of the chemical bond. V. The Quantum-Mechanical Calculation of the Resonance Energy of Benzene and Naphthalene and the Hydrocarbon Free Radicals », J. Chem. Phys. 1933, 1, 362-374.
- ⁵ K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, « A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons », J. Chem. Phys. 1952, 20, 722-725.
- ⁶ K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata et H. Shingu, « Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic and Other Conjugated Molecules », J. Chem. Phys. 1954, 22, 1433-1442.
- ⁷ G. Klopman, « Chemical Reactivity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions », J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 223-234.
- ⁸ L. Salem, « Intermolecular Orbital Theory of the Interaction between Conjugated Systems. I. General Theory », J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 543-552.
- ⁹ R. G. Parr et W. Yang, « Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules », Annu. Rev. Phys. Chem. 1995, 46, 701-728.
- ¹⁰ P. Geerlings, F. De Proft et W. Langenaeker, « Conceptual Density Functional Theory », Chem. Rev. 2003, 103, 1793-1873.
- ¹¹ H. Chermette, « Chemical Reactivity Indexes in Density Functional Theory », J. Comp. Chem. 1999, 20, 129-154.
- ¹² G. S. Hammond, « A correlation of reaction rates », J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 334-338.
- ¹³ R. G. Pearson, « Hard and Soft Acids and Bases », J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3533-3539.
- ¹⁴ O. Diels et K. Alder, « Synthesen in der hydroaromatischen Reihe », Liebigs Ann. Chem. 1928, 460, 98-122.
- ¹⁵ K. Alder et G. Stein, « Untersuchungen über den Verlauf des Diensynthese », Angew. Chem. 1937, 50, 510-519.

- ¹⁶ K. Fukui, T. Yonezawa et C. Nagata, « MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions », *J. Chem. Phys.* 1957, 27, 1247-1259.
- ¹⁷ K. Fukui, in « Theory of Orientation and Stereoselection », Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1975.
- ¹⁸ M. J. S. Dewar, « A Critique of Frontier Orbital Theory », *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 1989, 59, 301-323.
- ¹⁹ K. Fukui, « Role of Frontier Orbitals in Chemical Reaction », *Science* 1987, 218, 747-754.
- ²⁰ R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Conservation of Orbital Symmetry », *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 17-22.
- ²¹ R. B. Woodward et R. Hoffmann, « Conservation of Orbital Symmetry », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969, 8, 781-853.
- ²² R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions », *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2046-2048.
- ²³ R. B. Woodward et R. Hoffmann, « Stereochemistry of Electrocyclic Reaction », *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 395-397.
- ²⁴ R. B. Woodward et R. Hoffmann, « Selection Rules for Sigmatropic Reactions », *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2511-2513.
- ²⁵ R. G. Parr et W. Yang, « Density-functional theory of the electronic-structure of molecules », *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1995, 46, 701-728.
- ²⁶ R. F. Nalewajski et R. G. Parr, « Legendre transforms and Maxwell relations in density functional theory », *J. Chem. Phys.* 1982, 77, 399-407.
- ²⁷ R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy et W. E. Palke, « Electronegativity: The density functional viewpoint », *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801-3807.
- ²⁸ R. G. Parr et R. G. Pearson, « Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity », *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512-7516.
- ²⁹ R. G. Parr et W. Yang, « Density functional-approach to the frontier-electron theory of chemical-reactivity », *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049-4050.
- ³⁰ P. Fuentealba et R. G. Parr, « Higher-order derivatives in density-functional theory, especially the hardness derivative $\partial\eta/\partial N$ », *J. Chem. Phys.*, 1991, 94, 5559-5564.
- ³¹ C. Morell, A. Grand et A. Toro-Labbé, « New dual descriptor for chemical reactivity », *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 205-212.

- ³² W. Yang et R. G. Parr, « Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985, 82, 6723-6726.
- ³³ M. Berkowitz et R. G. Parr, « Molecular Hardness and Softness », *J. Chem. Phys.* 1988, 88, 2554-2557.
- ³⁴ P. W. Ayers, C. Morell, F. De Proft et P. Geerlings, « Understanding the Woodward-Hoffmann rules by using changes in electron density », *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 8240-8247.
- ³⁵ M. E. Casida, « Correlated optimized effective-potential treatment of the derivative discontinuity and of the highest occupied Kohn-Sham eigenvalue: A Janak-type theorem for the optimized effective-potential method », *Phys. Rev. B* 1999, 59, 4694-4698.
- ³⁶ J. F. Janak, « Proof that $\frac{\partial E}{\partial n_i} = \varepsilon_i$ in density-functional theory », *Phys. Rev. B*, 1978, 18, 7165-7168.
- ³⁷ J. P. Perdew, R. G. Parr, M. Levy et J. L. Balduz Jr., « Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy », *Phys. Rev. Lett.* 1982, 49, 1691-1694.
- ³⁸ Y. Zhang, W. Yang, « Perspective on « Density-functional theory for fractional particle number: derivative discontinuities of the energy » », *Theor. Chem. Acc.* 2000, 103, 346-348.
- ³⁹ G. K.-L. Chan, « A fresh look at ensembles: Derivative discontinuities in density functional theory », *J. Chem. Phys.* 1999, 110, 4710-4723.
- ⁴⁰ W. Yang, Y. Zhang et P. W. Ayers, « Degenerate Ground States and a Fractional Number of Electrons in Density and Reduced Density Matrix Functional Theory », *Phys. Rev. Lett.* 2000, 84, 5172-5175.
- ⁴¹ P. W. Ayers, « The dependence on and continuity of the energy and other molecular properties with respect to the number of electrons », *J. Math. Chem.* 2008, 43, 285-303.
- ⁴² P. W. Ayers et R. G. Parr, « Variational Principles for Describing Chemical Reactions: The Fukui Function and Chemical Hardness Revisited », *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2010-2018.
- ⁴³ P. W. Ayers et R. G. Parr, « Variational Principles for Describing Chemical Reactions. Reactivity Indices Based on the External Potential », *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2007-2017.
- ⁴⁴ R. P. Iczkowski et J. L. Margrave, « Electronegativity », *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3547-3551.
- ⁴⁵ R. S. Mulliken, « A new electroaffinity scale: together with data on valence states and on ionization potential and electron affinities », *J. Chem. Phys.* 1932, 2, 782-793.
- ⁴⁶ R. T. Sanderson, « An interpretation of bond lengths and a classification of bonds » *Science* 1951, 114, 670-672.

- ⁴⁷ R. G. Pearson, « Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases », *J. Chem. Educ.* 1987, 64, 561-567.
- ⁴⁸ R. G. Pearson, « The Principle of Maximum Hardness », *Acc. Chem. Res.*, 1993, 26, 250-255.
- ⁴⁹ Z. Zhou et R. G. Parr, « New measures of aromaticity – absolute hardness and relative hardness », *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7371-7379.
- ⁵⁰ R. G. Parr et P. K. Chattaraj, « Principle of Maximum Hardness », *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1854-1855.
- ⁵¹ R. G. Parr et J. L. Gazquez, « Hardness functional », *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 3939-3940.
- ⁵² J. L. Gazquez, A. Martinez et F. Mendez, « Relationship between energy and hardness differences », *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 4059-4063.
- ⁵³ C. Morell, A. Grand et A. Toro-Labbé, « Theoretical support for using the Delta $f(r)$ descriptor », *Chem. Phys. Lett.* 2006, 425, 342-346.
- ⁵⁴ P. W. Ayers, « The physical basis of the hard/soft acid/base principle », *Faraday Discussions* 2007, 135, 161-190.
- ⁵⁵ P. K. Chattaraj, H. Lee et R. G. Parr, « HSAB principle », *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1855-1856.
- ⁵⁶ J. L. Gazquez, « The Hard and Soft Acids and Bases Principle », *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 4657-4659.
- ⁵⁷ P. W. Ayers, « An elementary derivation of the hard/soft-acid/base principle », *J. Chem. Phys.* 2005, 122, 141102.
- ⁵⁸ P. W. Ayers, R. G. Parr et R. G. Pearson, « Elucidating the hard/soft acid/base principle: A perspective based on half-reactions », *J. Chem. Phys.* 2006, 124, 194107.
- ⁵⁹ Y. Li et J. N. S. Evans, « The Fukui Function: A Key Concept Linking Frontier Molecular Orbital Theory and the Hard-Soft-Acid-Base Principle », *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7756-7759.
- ⁶⁰ P. W. Ayers, J. S. M. Anderson et L. J. Bartolotti, « Perturbative Perspectives on the Chemical Reaction Prediction Problem », *Int. J. Quant. Chem.* 2005, 101, 520-534.
- ⁶¹ M. Berkowitz, « Density functional approach to frontier controlled reaction », *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4823-4825.
- ⁶² L. J. Bartolotti et P. W. Ayers, « An example where Orbital Relaxation Is An Important Contribution to the Fukui Function », *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 1146-1151.

- ⁶³ R. G. Parr, L. v. Szentpály et S. Liu, « Electrophilicity index », *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922-1924.
- ⁶⁴ P. K. Chattaraj, U. Sarkar et D. R. Roy, « Electrophilicity Index », *Chem. Rev.* 2006, 106, 2065-2091.
- ⁶⁵ A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice et D. G. Covell, « Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density functional theory », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998, 95, 11578-11583.
- ⁶⁶ M. Huang, A. Maynard, J. A. Turpin, L. Graham, G. M. Janini, D. G. Covell et W. G. Rice, « Anti-HIV agents that selectively target retroviral nucleocapsid protein zinc fingers without affecting cellular zinc finger proteins », *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1371-1381.
- ⁶⁷ P. W. Ayers, J. S. M. Anderson, J. I. Rodriguez et Z. Jawed, « Indices for predicting the quality of leaving groups », *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 1918-1925.
- ⁶⁸ P. K. Chattaraj, B. Maiti et U. Sarkar, « Philicity : A unified treatment of chemical reactivity and selectivity », *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 4973-4975.
- ⁶⁹ J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, M. Elango, V. Subramanian, B. S. Krishnamoorthy, S. Gutierrez-Oliva, A. Toro-Labbé, D. R. Roy et P. K. Chattaraj, « Multiphilic Descriptor for Chemical Reactivity and Selectivity », *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 9130-9138.
- ⁷⁰ T. Koopmans, « Über die zuordnung von wellen funktionen und eigenwerten zu den einzelnen elektronen eines atom », *Physica* 1934, 1, 104-113.
- ⁷¹ W. Yang et W. J. Mortier, « The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines », *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708-5711.
- ⁷² R. K. Roy, S. Pal et K. Hirao, « On non-negativity of Fukui function indices », *J. Chem. Phys.*, 1999, 110, 8236-8245.
- ⁷³ R. K. Roy, K. Hirao et S. Pal, « On non-negativity of Fukui function indices II », *J. Chem. Phys.*, 2000, 113, 1372-1379.
- ⁷⁴ P. Bultinck, S. Fias, C. Van Alsenoy, P. W. Ayers et R. Carbó-Dorca, « Critical thoughts on computing atom condensed Fukui functions », *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 034102.
- ⁷⁵ K. Fukui, « The path of chemical reactions – The IRC approach », *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 363-368.
- ⁷⁶ C. Gonzalez et H. B. Schlegel, « Reaction path following in mass-weighted internal coordinates », *J. Phys. Chem.* 1990, 94, 5523-5527.
- ⁷⁷ D. Datta, « “Hardness Profile” of a Reaction Path », *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 2409-2410.

- ⁷⁸ G. I. Cardenas-Jiron, J. Lahsen et A. Toro-Labbé, « Hardness Profile and Activation Hardness for Rotational Isomerization Processes. 1. Application to Nitrous Acid and Hydrogen Persulfide », *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 5325-5330.
- ⁷⁹ G. I. Cardenas-Jiron et A. Toro-Labbé, « Hardness Profile and Activation Hardness for Rotational Isomerization Processes. 2. The Maximum Hardness Principle », *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 12730-12738.
- ⁸⁰ G. I. Cardenas-Jiron, S. Gutierrez-Oliva, J. Melin et A. Toro-Labbé, « Relations between Potential Energy, Electronic Chemical Potential and Hardness Profiles », *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 4621-4627.
- ⁸¹ S. Gutiérrez-Oliva, J. R. Letelier et A. Toro-Labbé, « Energy chemical potential and hardness profiles for the rotational isomerisation of HOOH, HSOH and HSSH », *Mol. Phys.* 1999, 96, 61-70.
- ⁸² P. K. Chattaraj, S. Nath et A. B. Sannigrahi, « Hardness, Chemical Potential, and Valency Profiles of Molecules under Internal Rotations », *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 9143-9145.
- ⁸³ T. Kar et S. Scheiner, « Hardness Profiles of some 1,2-Hydrogen Shift Reactions », *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 8121-8124.
- ⁸⁴ T. Kar, S. Scheiner et A. B. Sannigrahi, « Hardness and Chemical Potential Profiles for Some Open-Shell HAB→HBA Type Reactions. Ab Initio and Density Functional Study », *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 5967-5973.
- ⁸⁵ T. Mineva, E. Sicilia et N. Russo, « Density-Functional Approach to Hardness Evaluation and Its Use in the Study of the Maximum Hardness Principle », *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9053-9058.
- ⁸⁶ E. Sicilia, N. Russo et T. Mineva, « Correlation between Energy, Polarizability, and Hardness Profiles in the Isomerization Reaction of HNO and ClNO », *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 442-450.
- ⁸⁷ M. Sola et A. Toro-Labbé, « The Hammond Postulate and the Principle of Maximum Hardness in Some Intramolecular Rearrangement Reactions », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 8847-8852.
- ⁸⁸ P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, B. Gomez et R. Contreras, « Woodward-Hoffmann Rule in the Light of the Principles of Maximum Hardness and Minimum Polarizability: DFT and ab initio SCF studies », *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 348-351.
- ⁸⁹ M. Torrent-Sucarrat, J. M. Luis, M. Duran et M. Sola, « On the Validity of the Maximum Hardness and Minimum Polarizability Principles for Nontotally Symmetric Vibrations », *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7951-7952.
- ⁹⁰ T. K. Ghanty et S. K. Ghosh, « Correlation between Hardness, Polarizability, and Size of Atoms, Molecules and Clusters », *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 4951-4953.
- ⁹¹ T. K. Ghanty et S. K. Ghosh, « A Density Functional Approach to Hardness, Polarizability and Valency of Molecules in Chemical Reactions », *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 12295-12998.

- ⁹² P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, P. Jaque et A. Toro-Labbé, « Validity of the Minimum Polarizability Principle in Molecular Vibrations and Internal Rotations : Ab Initio SCF Studies », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 9307-9312.
- ⁹³ S. Noorizadeh et H. Maihami, « A theoretical study on the regioselectivity of Diels-Alder reactions using electrophilicity index », *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 2006, 763, 133-144.
- ⁹⁴ M. Elango, R. Parthasarathi, V. Subramanian et P. K. Chattaraj, « Chemical reactivity patterns of [n]paracyclophanes », *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 2007, 820, 1-6.
- ⁹⁵ S. Noorizadeh, « Minimum electrophilicity principle in photocycloaddition formation of oxetanes », *J. Phys. Org. Chem.* 2007, 20, 514-524.
- ⁹⁶ S. Noorizadeh, « Is there a minimum electrophilicity principle in chemical reactions? », *Chin. J. Chem.* 2008, 27, 1439-1444.
- ⁹⁷ S. Noorizadeh et E. Shakerzadeh, « Minimum electrophilicity principle in Lewis acid-base complexes of boron trihalides », *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 2008, 868, 22-26.
- ⁹⁸ E. Chamorro, P.K. Chattaraj et P. Fuentealba, « Variation of the Electrophilicity Index along the Reaction Path », *J. Phys. Chem. A*, 2003, 107, 7068-7072.
- ⁹⁹ C. Morell, V. Labet, A. Grand et H. Chermette, « Minimum electrophilicity principle: an analysis based upon the variation of both chemical potential and absolute hardness », *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009, DOI: 10.1039/b818534d.
- ¹⁰⁰ P. Chaquin, « Absolute electronegativity and hardness : An analogy with classical electrostatics suggests an interpretation of the Parr 'electrophilicity index' as a 'global energy index' leading to the 'minimum electrophilicity principle », *Chem. Phys. Lett.*, 2008, 458, 231-234.
- ¹⁰¹ A. Toro-Labbé, « Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 4398-4403.
- ¹⁰² A. Toro-Labbé, S. Gutiérrez-Oliva, J. S. Murray et P. Politzer, « A new perspective on chemical and physical processes: the reaction force », *Mol. Phys.* 2007, 105, 2619-2625.
- ¹⁰³ P. Jaque et A. Toro-Labbé, « Theoretical Study of the Double Proton Transfer in the CHX...XH...CHX-XH (X=O,S) Complexes », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 995-1003.
- ¹⁰⁴ B. Herrera et A. Toro-Labbé, « The role of the reaction force to characterize local specific interactions that activate the intramolecular proton transfers in DNA basis », *J. Chem. Phys.* 2004, 121, 7096-7102.
- ¹⁰⁵ A. Toro-Labbé, S. Gutiérrez-Oliva, M. C. Concha, J. S. Murray et P. Politzer, « Analysis of two intramolecular proton transfer processes in terms of the reaction force », *J. Chem. Phys.* 2004, 121, 4570-4576.

¹⁰⁶ J. Martínez et A. Toro-Labbé, «Energy and chemical force profiles from the Marcus equation », Chem. Phys. Lett. 2004, 392, 132-139.

¹⁰⁷ S. Gutiérrez-Oliva, B. Herrera, A. Toro-Labbé et H. Chermette, « On the Mechanism of Hydrogen Transfer in the $\text{HSCH(O)} \rightleftharpoons \text{(S)CHOH}$ and $\text{HSNO} \rightleftharpoons \text{SNOH}$ Reactions », J. Phys. Chem. A 2005, 109, 1748-1751.

¹⁰⁸ E. Rincón, P. Jaque et A. Toro-Labbé, « Reaction Force Analysis of the Effect of Mg(II) on the 1,3 Intramolecular Hydrogen Transfer in Thymine », J. Phys. Chem. A 2006, 110, 9478-9485.

Deuxième partie :

De l'étude du mécanisme de désamination de
la cytosine à l'étude du sens physique de
l'état de transition d'un mécanisme concerté
asynchrone

Chapitre 5

Etude mécanistique de la désamination spontanée de la cytosine et de ses dérivés

Introduction

L'hydrolyse de la cytosine en uracile est une lésion très fréquente dans les organismes vivants.^{1,2} La présence anormale d'uracile dans l'ADN est facilement détectée et la base est efficacement excisée par l'enzyme DNA uracil-*N*-glycosylase. Néanmoins, il s'agit d'une lésion potentiellement très mutagène puisque l'uracile est complémentaire de l'adénine alors que la cytosine s'apparie préférentiellement à la guanine.³ On estime qu'elle est responsable de la majorité des transitions C → T et G → A chez les mammifères.⁴ Les premières études cinétiques de la réaction de désamination spontanée de la cytosine remontent aux années 1960. Un certain nombre de faits ont pu être établis concernant l'influence de divers paramètres sur la vitesse de la réaction comme la concentration en cytosine, le pH, la température, l'environnement stérique de la cytosine ou encore la concentration en anions dans le milieu. Ainsi :

- Que la cytosine soit sous la forme d'un nucléoside ou d'un nucléotide libre, ou qu'elle soit impliquée dans de l'ADN simple ou double brin, la réaction de désamination est d'ordre 1 par rapport à la base.^{5,6,7}
- Les résidus cytosine impliqués dans de l'ADN simple brin se désaminent en uracile avec une constante de vitesse similaire à celle caractérisant la désamination des nucléotides libres dCMP en dUMP.⁶ Par contre, les résidus cytosine d'un double brin d'ADN se

désaminent à $T=37^{\circ}\text{C}$ et $\text{pH}=7,4$ 40 fois plus lentement que les résidus cytosine d'un simple brin d'ADN.⁷ La structure en double hélice offre donc une protection efficace contre la réaction de désamination de la cytosine, sans doute en rendant plus difficile l'accès des molécules d'eau aux résidus cytosine.

- La vitesse de la réaction dépend fortement du pH du milieu. Ainsi, c'est entre $\text{pH}=8,0$ et $\text{pH}=8,5$ qu'elle est la plus lente. La catalyse acide indique que la cytidine protonée est impliquée dans l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination.⁵ Quant à la catalyse basique, elle suggère l'implication d'ions hydroxyles, meilleurs agents nucléophiles que les molécules d'eau.⁶
- Au pH physiologique ($\text{pH}=7,4$), l'énergie d'activation de la réaction de désamination de la cytosine sous forme nucléotidique, ou impliquée dans un simple brin d'ADN est de 117 ± 4 kJ/mol.^{6,7}
- A un pH acide fixé, la constante apparente de vitesse associée à la désamination de la cytidine dépend quasiment linéairement de la concentration en anions du tampon, ce qui suggère un mécanisme catalysé par catalyse basique générale où les anions pourraient jouer un rôle nucléophile qu'il reste à préciser.⁵

Malgré tous ces renseignements, le mécanisme réactionnel de désamination spontanée de la cytosine, qui implique très probablement une addition nucléophile en C4 de la base reste à confirmer. L'objet de la section 5.2 de ce chapitre est de présenter les caractéristiques du mécanisme réactionnel que nous proposons pour l'hydrolyse de la cytosine, en accord avec ces données expérimentales.

Il a pu être observé expérimentalement que des modifications dans la structure de la cytosine pouvaient avoir une incidence sur la vitesse de désamination. Ainsi :

- La cytosine méthylée en C5 est elle aussi susceptible de se désaminer dans les conditions physiologiques de température et de pH. Elle est hydrolysée en thymine, une des bases de l'ADN. La lésion est alors réparée suite à l'identification du mésappariement G:T. Cependant, la 5-méthylcytosine se désamine sensiblement plus vite que la cytosine. On estime que dans un nucléotide⁶ et dans l'ADN simple brin,^{8,9,10} la base méthylée se désamine 4 à 5 fois plus vite que la base normale, et qu'elle se désamine

approximativement 2 fois plus vite lorsque les deux bases sont impliquées dans un double brin d'ADN.¹¹

- La 5,6-dihydrocytosine,¹² les produits d'oxydation^{13,14} et d'hydratation^{15,16} de la cytosine, ainsi que les dimères de pyrimidines^{17,18,19,20} qui se forment suite à une exposition à un rayonnement UV, et qui possèdent tous une liaison C5-C6 saturée, ont ceci en commun qu'ils sont caractérisés par une constante de vitesse de désamination plus élevée que celle de la cytosine de plusieurs ordres de grandeurs. Les estimations des constantes de vitesse apparentes de désamination des dérivés saturés de la cytosine sont comprises entre 5.10^{-5} s^{-1} et 1.10^{-7} s^{-1} dans les conditions physiologiques de pH et de température, alors que la constante de vitesse de désamination du nucléotide dCMP est de $2,2.10^{-7} \text{ s}^{-1}$ à $T=95^{\circ}\text{C}$ et $\text{pH}=7,4$.⁶

L'objet de la section 5.3 est d'une part de vérifier que le mécanisme réactionnel proposé à la section 5.2 permet de reproduire cette différence de réactivité, et d'autre part de fournir des éléments de rationalisation d'une telle différence de réactivité en termes de différences dans les propriétés électroniques des différentes bases impliquées.

Dans un premier temps, la démarche qui a été choisie pour mener à bien ces différentes études est présentée à la section 5.1.

5.1. Démarche

Récemment, une étude théorique du mécanisme de désamination de la cytosine a été publiée où l'agent nucléophile est une molécule d'eau.²¹ Deux mécanismes concurrents y sont étudiés. Pour le plus favorable, qui est schématisé sur la Figure 5-1 et qui est un mécanisme de type addition-élimination avec une tautomérisation préalable de la cytosine, l'enthalpie libre d'activation de l'étape cinétiquement déterminante calculée par DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base de Pople 6-31G(d) est d'environ 215 kJ/mol. Cette barrière, associée à l'addition de la molécule d'eau en C4 de la cytosine, apparaît bien élevée par rapport à l'énergie d'activation expérimentale de $117 \pm 4 \text{ kJ/mol}$,^{6,7} de sorte que l'on peut émettre des réserves quant à la pertinence de ce mécanisme.

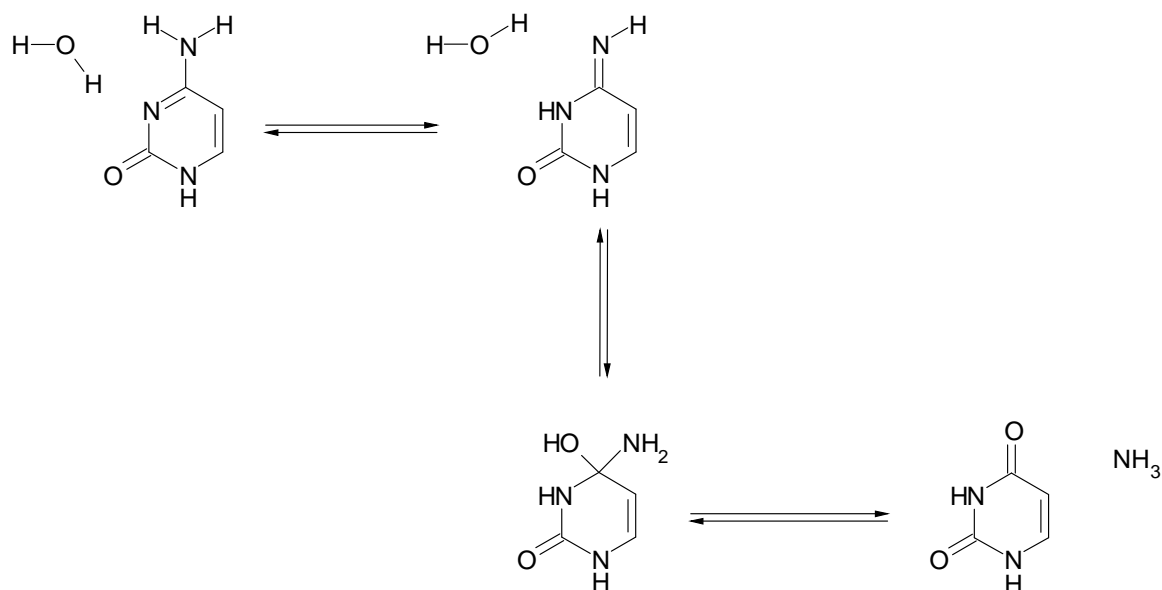


Figure 5-1. Schéma réactionnel proposé par Almatarneh et al. pour la désamination de la cytosine par une molécule d'eau.

Tout en se basant sur un mécanisme de type addition-élimination, nous avons cherché à modifier celui proposé par Almatarneh *et al.*²¹ pour faciliter en particulier l'étape d'addition nucléophile en C4 de la cytosine et obtenir ainsi un mécanisme en accord avec les données expérimentales disponibles. Nous avons ensuite étudié l'influence de la méthylation en C5 et de la saturation de la liaison C5-C6 sur ce mécanisme avec pour objectif de déterminer si la différence de réactivité observée pour les différents dérivés de la cytosine vis-à-vis de la réaction de désamination provient d'une différence de réactivité intrinsèque des bases vis-à-vis d'une ou plusieurs étapes du même chemin réactionnel, ou si elle ne peut s'expliquer que par des chemins réactionnels différents. La question se pose plus particulièrement dans le cas des dérivés saturés de la cytosine, dont on peut imaginer que l'absence d'aromaticité peut modifier considérablement le chemin suivi pour conduire au produit désaminé.

5.2. Proposition d'un mécanisme réactionnel pour l'hydrolyse de la cytosine : implication d'une addition nucléophile assistée

5.2.1. A pH neutre

Dans un premier temps, c'est le mécanisme réactionnel de désamination de la cytosine à pH neutre qui a été exploré. Compte-tenu des données expérimentales mentionnées en introduction, l'agent

électrophile doit être la cytosine non protonée, et l'agent nucléophile une molécule d'eau, comme c'est le cas dans le mécanisme proposé par Almatarneh *et al.*²¹ Afin d'abaisser l'énergie d'activation associée à l'addition nucléophile de la molécule d'eau en C4 de la cytosine, une seconde molécule d'eau a été introduite dans le système moléculaire afin de jouer le rôle d'assistant à l'addition nucléophile.²²

5.2.1.1. Mécanisme réactionnel étudié

Le mécanisme réactionnel proposé est un mécanisme en quatre étapes, schématisé sur la Figure 5-2. Le réactant, noté R, est un complexe stabilisé par liaisons hydrogènes entre une molécule de cytosine et deux molécules d'eau. L'addition nucléophile d'une de ces dernières en C4 de la cytosine conduit à l'intermédiaire réactionnel IR1 où le carbone C4 est tétraédrique. Cette étape, associée à l'état de transition TS1, se fait avec la participation de la seconde molécule d'eau. La réaction ayant lieu en milieu aqueux et donc protique, l'intermédiaire réactionnel IR1 est ensuite protoné au niveau du groupement exocyclique $-NH_2$, ce qui conduit à l'intermédiaire réactionnel cationique IR2, dont la rupture de la liaison entre le carbone C4 et le groupement exocyclique $-NH_3^+$ via l'état de transition TS2 conduit au complexe IR3 entre une molécule d'uracile protonée, une molécule d'eau et une molécule d'ammoniaque. Ce dernier est en équilibre acido-basique avec le complexe P entre une molécule d'uracile, une molécule d'eau et un cation ammonium.

On peut noter deux grandes différences par rapport au mécanisme étudié par Almatarneh *et al.* D'une part l'addition nucléophile se fait sur la cytosine canonique et non plus sur le tautomère imino. Par contre elle met en jeu deux molécules d'eau et non plus une seule. D'autre part, l'intermédiaire réactionnel tétraédrique IR1 est protoné antérieurement à l'étape d'élimination.

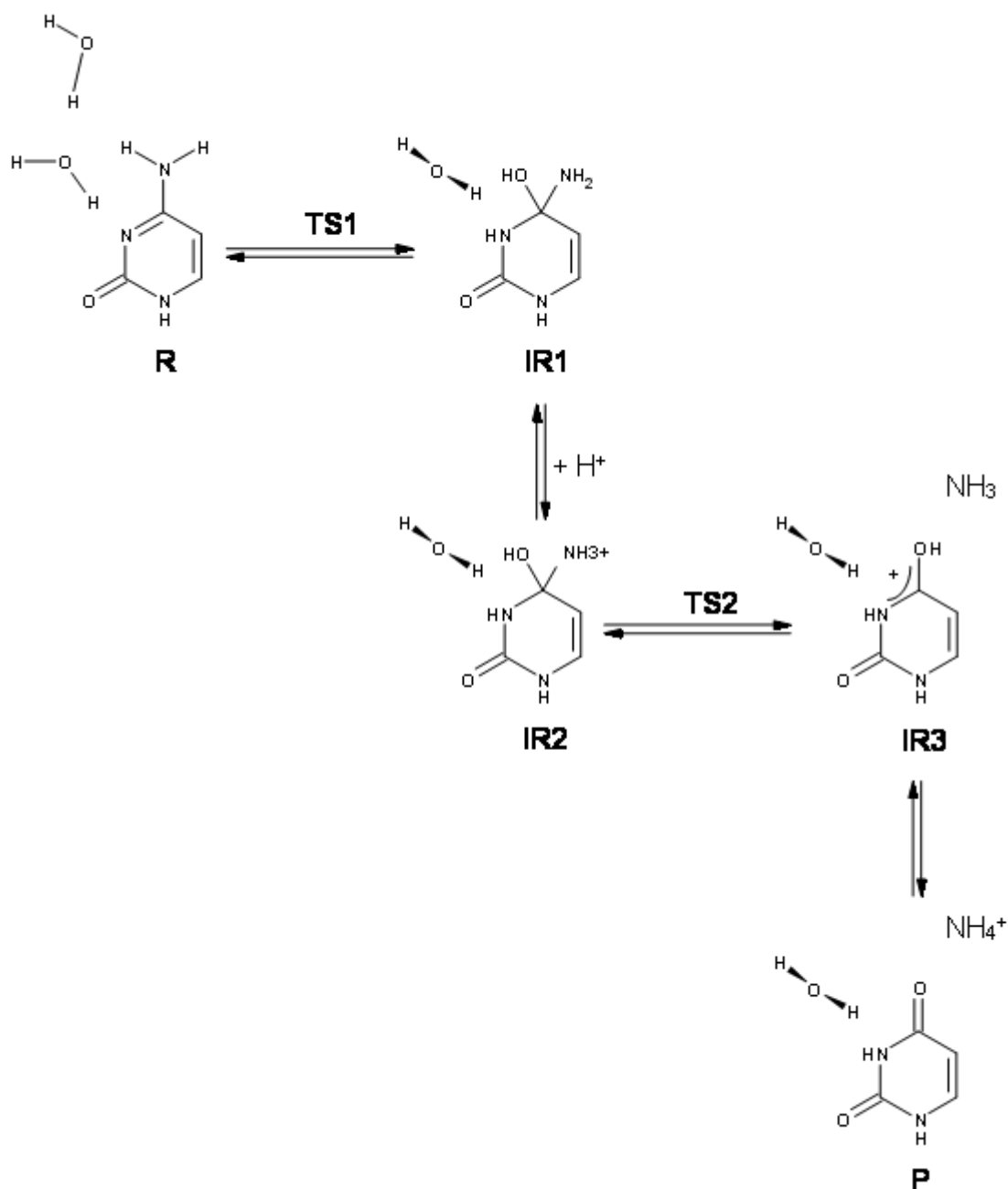


Figure 5-2. Schéma réactionnel étudié au cours de ce travail pour la désamination de la cytosine par une molécule d'eau à pH neutre.

5.2.1.2. Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation

L'évolution du système moléculaire a été étudiée par DFT avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base de Pople triple- ζ 6-311G(d,p) à l'aide du logiciel de modélisation Gaussian 03.²³ Des fonctions de polarisation ont été incluses dans la base du fait de la nécessité de décrire

correctement des liaisons hydrogènes. Cependant, compte-tenu du fait que tous les systèmes sont soit neutres soit positivement chargés, il a été choisi de ne pas ajouter de fonctions diffuses.

Pour chaque état de transition identifié sur la surface d'énergie potentielle, la coordonnée de réaction intrinsèque associée a été calculée afin de vérifier quelle étape élémentaire est ainsi caractérisée.

L'enthalpie et l'enthalpie libre de chaque point stationnaire ont été évaluées à $T=298\text{K}$ et à $P=1\text{atm}$ dans le cadre de l'approximation d'un rotateur rigide et d'un oscillateur harmonique.

Enfin, dans un souci de reproduire au mieux le solvant dans lequel se déroule la réaction de désamination, le modèle SCRF PCM présenté dans le chapitre 3 a été utilisé. Les données expérimentales étant plus nombreuses en ce qui concerne la cinétique de désamination de la cytosine dans un nucléotide ou dans de l'ADN simple brin, il a été choisi de modéliser le solvant par un continuum de constante diélectrique égale à celle de l'eau, i.e. $\epsilon = 78,39$.

5.2.1.3. Evolution de la géométrie et de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel

Un aperçu des géométries obtenues pour les points particuliers du mécanisme réactionnel étudié est donné sur la Figure 5-3. Les énergies associées sont quant à elles rassemblées dans le Tableau 5-1. Une attention particulière a été portée à l'évolution de l'enthalpie au cours de la réaction car il a été vu au chapitre 2 qu'elle est reliée à l'énergie d'activation déterminée expérimentalement par application de la loi d'Arrhénius. Cependant, elle n'a pu être calculée que dans le vide. En effet, l'enthalpie est inaccessible en milieu aqueux car le modèle PCM inclut des effets entropiques de solvation dans la détermination de l'énergie du système. L'évolution de l'enthalpie libre a quant à elle pu être suivie dans un milieu de constante diélectrique $\epsilon = 1$ et dans un milieu de constante diélectrique $\epsilon = 78,39$, ce qui permet d'analyser en partie l'influence de l'hydratation sur le déroulement de la réaction.

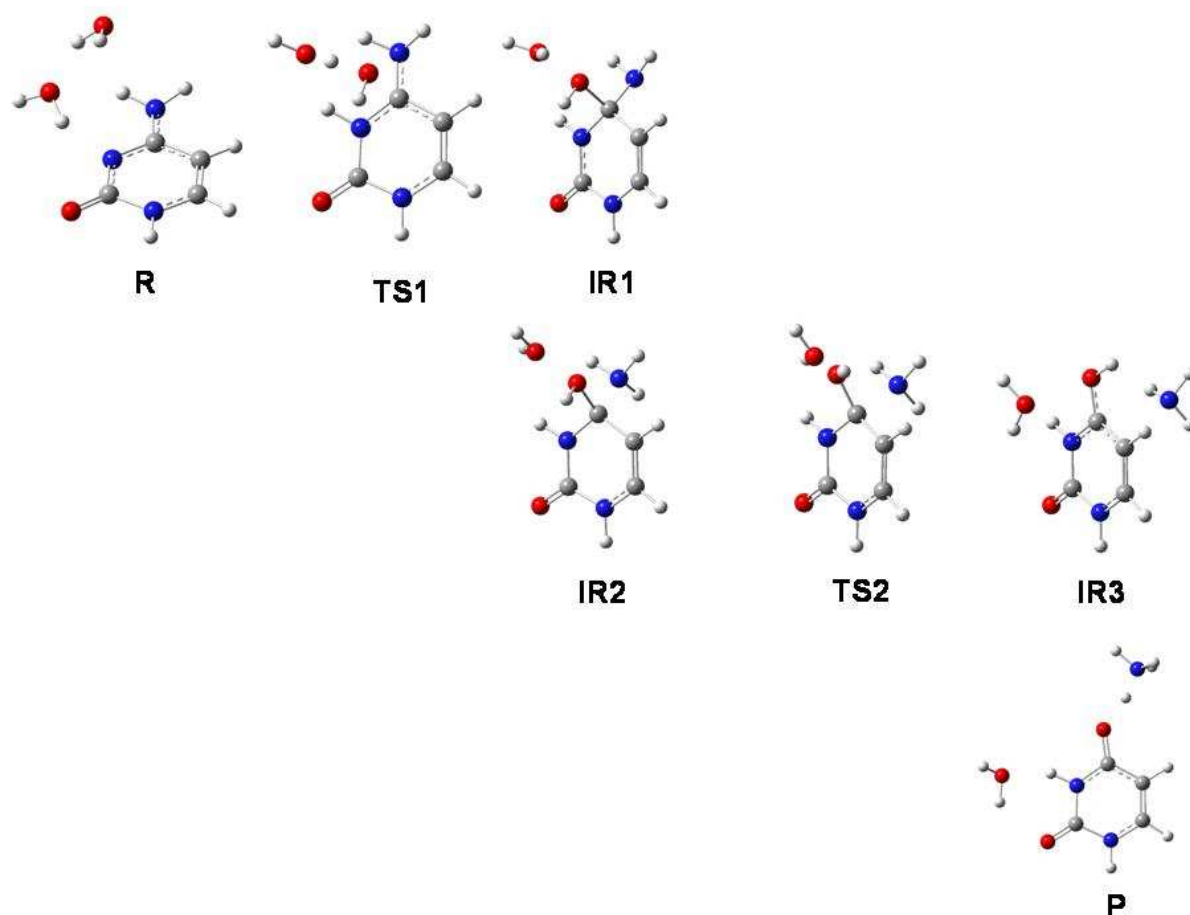


Figure 5-3. Aperçu des géométries des points stationnaires du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique spontanée de la cytosine à pH neutre.

Tableau 5-1. Enthalpie relative dans le vide ($\Delta H_{\varepsilon=1}$), enthalpie libre relative dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) et enthalpie libre relative en milieu aqueux ($\Delta G_{\varepsilon=78,39}$) des points stationnaires du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol et sont données relativement à $\{R + H^+\}$.

Système	$\Delta H_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=78,39}$
R + H ⁺	0,0	0,0	0,0
TS1 + H ⁺	121,4	142,9	138,5
IR1 + H ⁺	62,1	74,9	79,3
IR2	-911,1	-865,6	42,9
TS2	-905,1	-859,6	61,0
IR3	-952,2	-933,6	13,7
P	-1032,2	-1001,3	-86,5

Le Tableau 5-1 met en évidence que dans le mécanisme réactionnel étudié, l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine reste l'étape cinétiquement déterminante, avec une enthalpie libre d'activation en milieu aqueux de $\Delta G_{\varepsilon=78,39}^{\ddagger}(\text{R-TS1-IR1})=138,5$ kJ/mol. L'enthalpie d'activation dans le vide, $\Delta H_{\varepsilon=1}^{\ddagger}(\text{R-TS1-IR1})=121,4$ kJ/mol, est bien plus faible que celle associée à l'étape correspondante dans le mécanisme étudié par Almatarnah *et al.* qui est de 215 kJ/mol. La participation d'une seconde molécule d'eau contribue donc à abaisser considérablement l'énergie d'activation de l'addition nucléophile. On remarquera d'ailleurs que cette valeur obtenue pour l'enthalpie d'activation dans le vide est très proche de la valeur de l'énergie d'activation déterminée expérimentalement - $E_a=117\pm4$ kJ/mol. Par comparaison de l'enthalpie libre d'activation dans le vide et en milieu aqueux, il peut être remarqué que la solvation n'a pas une grande influence sur la barrière d'énergie à franchir pour réaliser cette étape. Il paraît alors raisonnable de penser que l'enthalpie d'activation dans l'eau doit être très voisine de la valeur dans le vide. En conséquence, le mécanisme proposé pour la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre apparaît acceptable dans le cas d'un nucléotide ou d'une cytosine impliquée dans un simple brin d'ADN.

La protonation du groupement exocyclique $-\text{NH}_2$ de IR1 est thermodynamiquement favorisée avec une enthalpie libre de réaction de $\Delta_r G_{\varepsilon=78,39}^0(\text{IR1}+\text{H}^+-\text{IR2})=-36,4$ kJ/mol.

Les calculs montrent que l'étape suivante d'élimination d'une molécule d'ammoniaque à partir d'IR2, qui confère de nouveau au système son aromaticité, est relativement facile, avec une enthalpie libre d'activation en milieu aqueux de $\Delta G_{\varepsilon=78,39}^{\ddagger}(\text{IR2-TS2-IR3})=+18,1$ kJ/mol et thermodynamiquement favorable avec une enthalpie libre de réaction de $\Delta_r G_{\varepsilon=78,39}^0(\text{IR2-TS2-IR3})=-29,2$ kJ/mol.

Le transfert d'un proton de l'uracile protoné vers la molécule d'ammoniaque, constitue avec une enthalpie libre de réaction de $\Delta_r G_{\varepsilon=78,39}^0(\text{IR3-P1})=-100,2$ kJ/mol la principale force motrice de la réaction, contribuant à déplacer l'équilibre $\text{IR1}+\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{IR2}$ dans le sens de la protonation de IR1. On notera que toutes les tentatives pour identifier un état de transition entre IR3 et P ont échoué. Ceci peut s'expliquer par le caractère fortement exergonique de la dernière étape du mécanisme. Par application du postulat de Hammond, l'état de transition doit avoir une structure très proche

de celle d'IR3, rendant sa localisation difficile sur la surface d'énergie potentielle, relativement plate à cet endroit.

La Figure 5-4 résume graphiquement l'évolution de l'enthalpie libre au cours de la réaction, lorsque cette dernière se déroule en milieu aqueux.

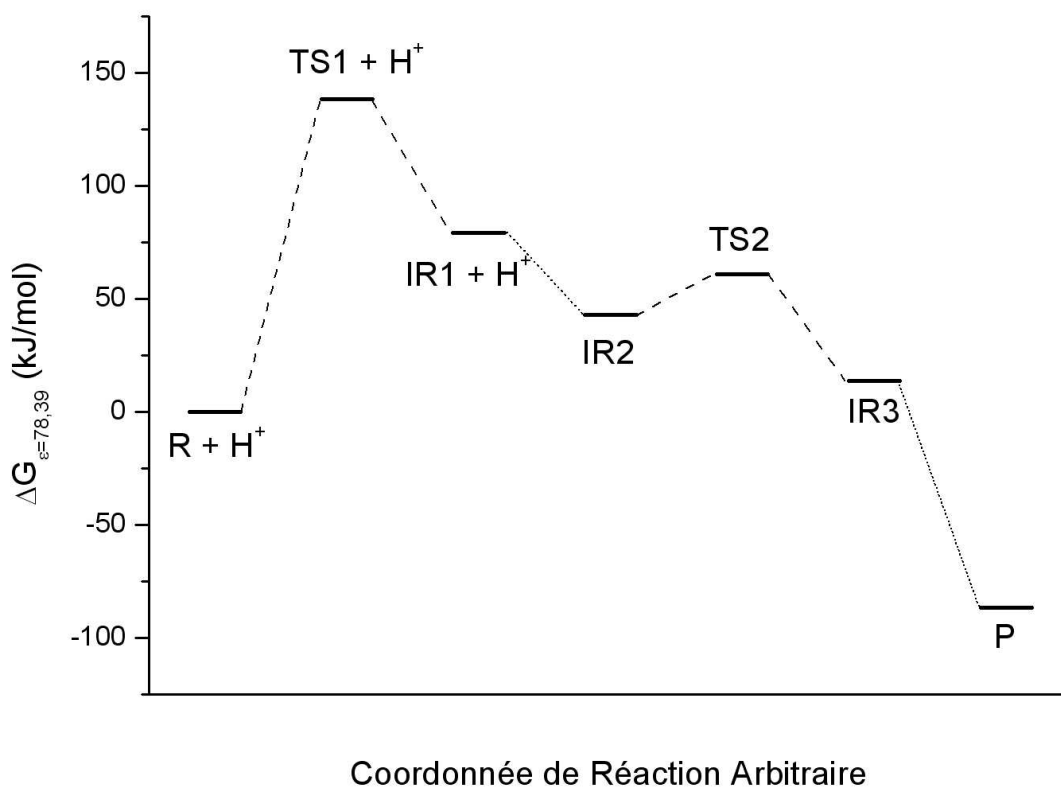


Figure 5-4. Evolution de l'enthalpie libre au cours du mécanisme réactionnel en milieu aqueux.

Dans la suite, l'attention va être concentrée sur l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme étudié, c'est-à-dire l'addition nucléophile assistée.

5.2.1.4. Etude détaillée de l'addition nucléophile assistée

Les distances caractéristiques du réactant R, de l'état de transition TS1 et du produit IR1 de l'addition nucléophile assistée sont représentées sur la Figure 5-5.

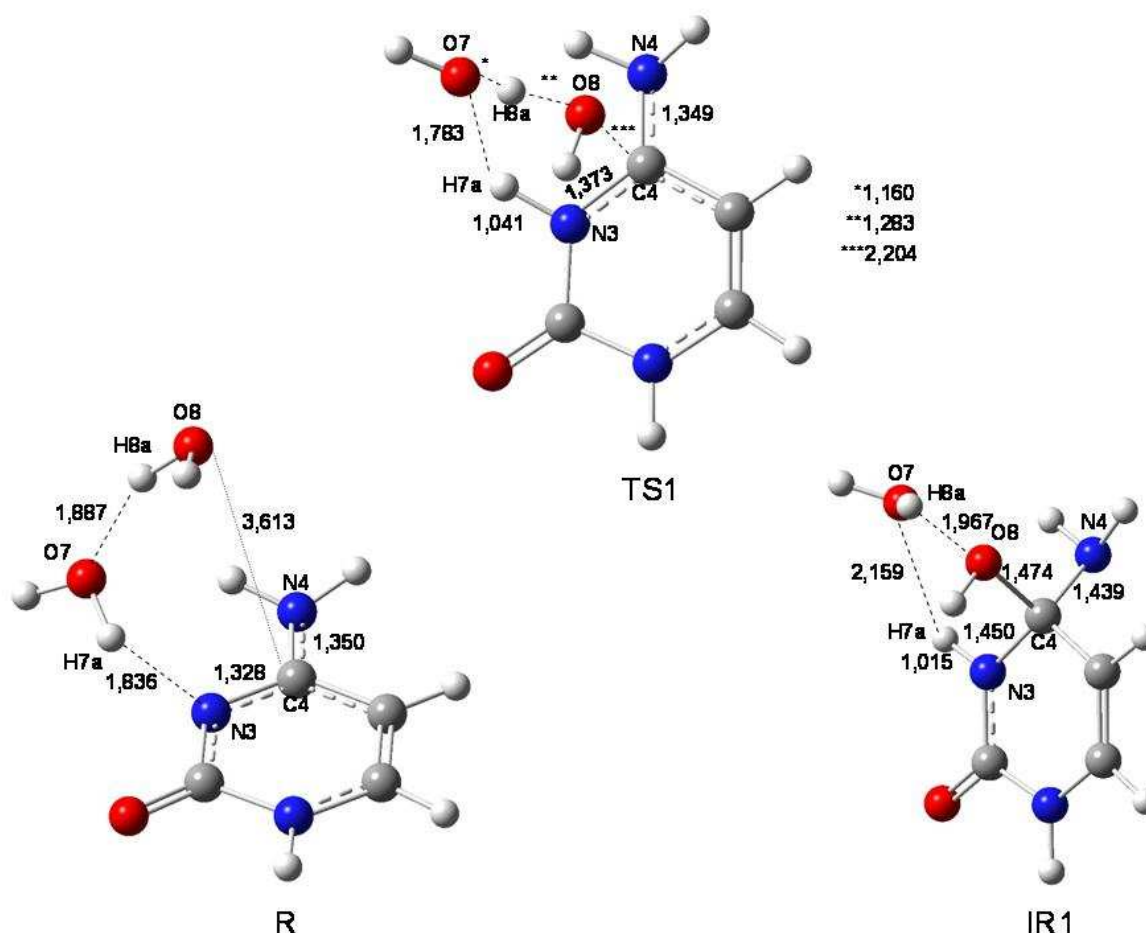


Figure 5-5. Evolution de la géométrie du système moléculaire au cours de la première étape élémentaire du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre. Les distances sont exprimées en Å.

Le réactant R est un complexe entre une molécule de cytosine et deux molécules d'eau, stabilisé par deux liaisons hydrogènes. Une des deux molécules d'eau se situe dans le plan défini par le cycle pyrimidique tandis que la seconde se situe au-dessus du carbone C4.

Au cours de l'étape élémentaire, la molécule d'eau située dans le plan du cycle cède un proton (H7a) à l'azote N3 de la cytosine puis en accepte un (H8a) de la seconde molécule d'eau qui s'additionne alors au niveau du carbone C4 de la cytosine pour former un intermédiaire réactionnel où le carbone C4 est tétraédrique. Cette étape élémentaire met donc en jeu un mécanisme concerté à 6 centres : N3, H7a, O7, H8a, O8 et C4.

On peut remarquer que l'état de transition TS1 est très précoce en ce qui concerne la formation de la liaison C4-O8 puisque la distance entre les deux atomes est de 2,204 Å et que le caractère pyramidal de C4 est quasiment nul. Par contre il est très tardif en ce qui concerne le transfert de proton d'O7 vers N3 puisque la distance entre H7a et N3 est de 1,041 Å et celle entre H7a et O7 de

1,783 Å. TS1 ressemble donc à une cytosine protonée en N3 en interaction avec un anion hydroxyle hydraté (H_3O_2^-). Ceci signifie que *cette addition nucléophile assistée est fortement asynchrone*.

Ce caractère est si prononcé que l'évolution de l'énergie potentielle et celle de la force de réaction au cours de l'étape présentent des profils de réaction tout à fait particuliers, mis en évidence respectivement sur les Figures 5-6.a et 5-6b.²⁴

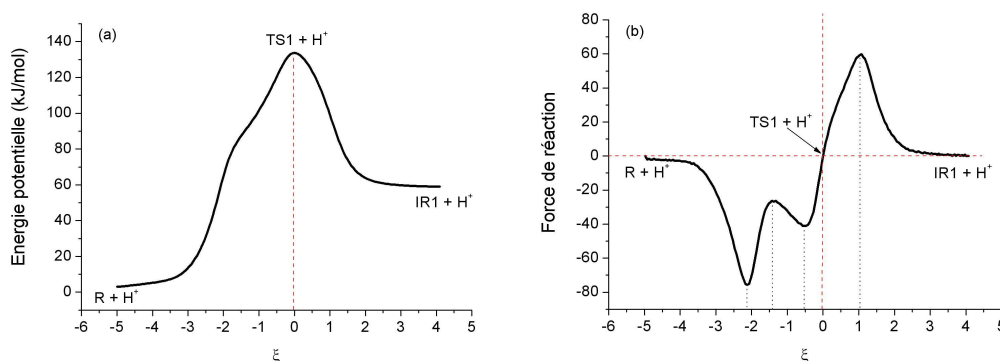


Figure 5-6. Profils d'énergie potentielle (a) et de force de réaction (b) au cours de l'étape élémentaire $R\text{-}TS1\text{-}I1$ dans le vide. ξ représente la coordonnée de réaction intrinsèque. La ligne verticale rouge en pointillés indique la position de l'état de transition. Les lignes verticales noires en pointillés indiquent la position des extrema de la force de réaction.

On peut observer la présence d'un *épaulement* dans le profil d'énergie potentielle avant l'état de transition, à $\xi = -1,4$, qui se traduit par un profil de force de réaction inhabituel avec un passage par quatre extrema : deux minima pendant la phase d'activation ($\xi = -2,1$ et $\xi = -0,5$) et deux maxima, le premier pendant la phase d'activation ($\xi = -1,4$) et le second pendant la phase de relaxation ($\xi = +1,1$). Ce profil est très différent du profil considéré comme universel pour une étape élémentaire (voir chapitre 4). *C'est une conséquence directe du caractère asynchrone des différents processus ayant lieu au cours de l'étape*. Ce point sera discuté plus en détail dans le chapitre 6.

Il est important de noter que le complexe R ne correspond pas à l'orientation relative la plus stable d'une molécule de cytosine et de deux molécules d'eau. En effet, l'optimisation de géométrie de R sans contrainte conduit à la géométrie R' représentée sur la Figure 5-7 où les trois molécules composant le système sont coplanaires, et qui est associée à une énergie potentielle 27,1 kJ/mol plus basse que R.

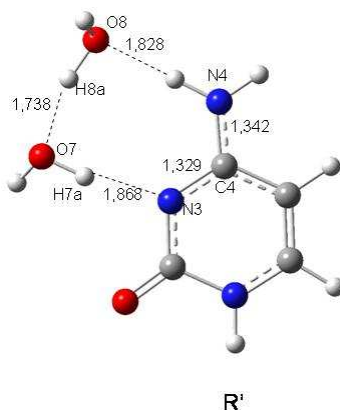


Figure 5-7. Géométrie du complexe R' obtenue par optimisation de géométrie du complexe R sans contrainte.

Le calcul IRC réalisé à partir de TS1 indique cependant que R' et non R constitue le véritable réactant de l'addition nucléophile assistée. Les Figures 5-8a et 5-8b représentent les profils d'énergie potentielle et de force de réaction de l'étape sur un domaine plus large de coordonnée de réaction intrinsèque que celui utilisé pour tracer les profils des Figures 5-6a et 5-6b.

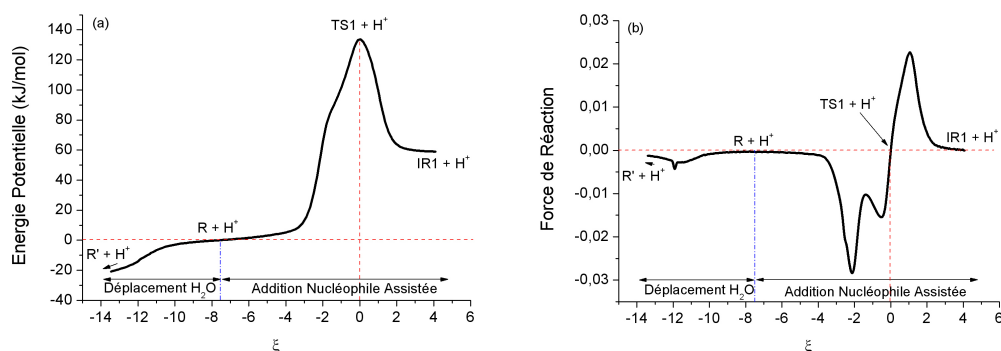


Figure 5-8. Profils d'énergie potentielle (a) et de force de réaction (b) au cours de l'étape élémentaire R -TS1-IR dans le vide. ξ représente la coordonnée de réaction intrinsèque. Les lignes verticales rouges en pointillés indiquent la position de l'état de transition $\{TS1 + H^+\}$. Les lignes verticales bleues indiquent la position du système $\{R + H^+\}$.

Il apparaît que la force de réaction s'annule dans la phase d'activation à la coordonnée $\xi = -7,5$, qui correspond donc au véritable réactant de l'étape d'addition nucléophile assistée. La géométrie du complexe R a donc été obtenue par optimisation de géométrie sous contrainte du point de coordonnée $\xi = -7,5$ de l'IRC, en imposant la position relative des trois molécules composant le complexe. Dans cet exemple particulier, le profil de force de réaction se révèle d'une utilisation plus commode que le profil d'énergie potentielle pour identifier le réactant de l'étape élémentaire.

5.2.2 A pH acide

D'après les observations expérimentales, à pH acide, la cytosine protonée doit être impliquée dans l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme réactionnel, et ceci doit aller de pair avec un abaissement de l'énergie d'activation apparente de la réaction puisque la cytosine se désamine plus vite à pH acide qu'à pH neutre.⁵

5.2.2.1. Mécanisme réactionnel étudié

Le mécanisme réactionnel que nous proposons pour la désamination hydrolytique de la cytosine en milieu acide est schématisé sur la Figure 5-9. Il s'agit à nouveau d'un mécanisme de type addition-élimination, en trois étapes, dont le réactant est le complexe R_a stabilisé par liaisons hydrogènes, entre une molécule de cytosine protonée en N3 et deux molécules d'eau. Il a en effet pu être mis en évidence expérimentalement, qu'en milieu aqueux, N3 est le site préférentiel de protonation de la cytosine.²⁵ Le carbone C4 de la cytosine protonée subit alors une addition nucléophile d'une molécule d'eau assistée par la seconde molécule d'eau. Cette étape conduit à la formation de l'intermédiaire réactionnel cationique IR2 via l'état de transition TS1_a. On notera que l'intermédiaire réactionnel IR2 est également impliqué dans le mécanisme réactionnel proposé pour l'hydrolyse de la cytosine à pH neutre. Par conséquent, la suite du mécanisme proposé pour la désamination spontanée de la cytosine à pH acide est similaire à la fin du mécanisme à pH neutre. Ainsi, la rupture de la liaison entre C4 et le groupement exocyclique $-NH_3^+$ de IR2 via l'état de transition TS2 conduit au complexe IR3 entre une forme protonée de l'uracile, une molécule d'eau et une molécule d'ammoniaque. Ce complexe est en équilibre acido-basique avec le complexe P entre une molécule d'uracile, une molécule d'eau et un cation ammonium.

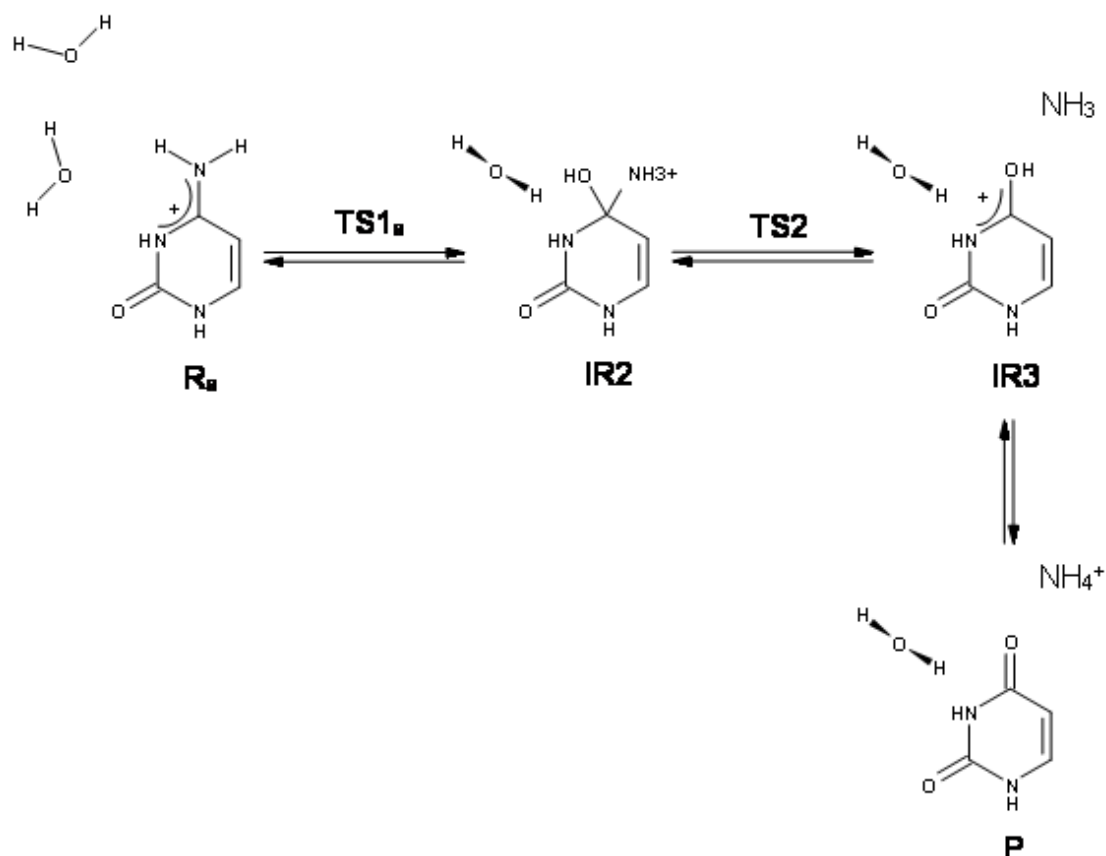


Figure 5-9. Schéma réactionnel étudié au cours de ce travail pour la désamination de la cytosine par une molécule d'eau en milieu acide.

5.2.2.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel

Les énergies mises en jeu dans le mécanisme réactionnel proposé pour la désamination spontanée de la cytosine à pH acide sont reportées dans le Tableau 5-2. De la même façon que précédemment, l'accent a été porté sur les valeurs d'enthalpie et d'enthalpie libre dans le vide ainsi que sur les valeurs d'enthalpies libre en milieu aqueux.

Tableau 5-2. Enthalpie relative dans le vide ($\Delta H_{\varepsilon=1}$), enthalpie libre relative dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) et enthalpie libre relative en milieu aqueux ($\Delta G_{\varepsilon=78,39}$) des points stationnaires du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la cytosine en milieu acide. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol et sont données relativement à $\{R_a\}$.

Système	$\Delta H_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=78,39}$
R _a	0,0	0,0	0,0
TS1 _a	145,1	163,8	136,0
IR2	77,9	87,9	64,2
TS2	84,9	93,9	82,3
IR3	36,8	20,0	35,0
P	-43,2	-47,8	-65,2

A pH acide, l'addition nucléophile assistée constitue, comme à pH neutre, l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme de désamination spontanée. Cependant, contrairement à ce qui se passe à pH neutre, il semble qu'à pH acide la solvation ait une grande influence sur les grandeurs d'activation liées à l'étape. En effet, alors que l'enthalpie libre d'activation est de $\Delta G_{\varepsilon=1}^{\ddagger}(R_a\text{-TS1}_a\text{-IR2})=163,8$ kJ/mol dans le vide, elle est abaissée à $\Delta G_{\varepsilon=78,39}^{\ddagger}(R_a\text{-TS1}_a\text{-IR2})=136,0$ kJ/mol en milieu aqueux, ce qui peut s'expliquer par une meilleure hydratation de TS1_a que de R_a. Ainsi, alors que dans le vide l'addition nucléophile apparaît plus facile sur la cytosine neutre que sur la cytosine protonée, la tendance est inversée en milieu aqueux, en accord avec le fait que la désamination hydrolytique de la cytosine soit plus rapide à pH acide qu'à pH neutre.

L'évolution de l'enthalpie libre au cours du mécanisme réactionnel proposé pour la désamination spontanée de la cytosine à pH acide lorsqu'il se déroule en milieu aqueux est représentée graphiquement sur la Figure 5-10, qui montre également l'évolution de l'enthalpie libre au cours du mécanisme réactionnel proposé pour la réaction à pH neutre. Cette figure met bien en évidence que l'écart de 2,5 kJ/mol entre les enthalpies libres d'activation associées aux deux étapes d'addition nucléophile assistée est négligeable devant les valeurs des enthalpies libres d'activation. Néanmoins, un tel écart suffit à expliquer la différence observée expérimentalement dans les constantes de vitesse de désamination de la cytosine à pH neutre et à pH acide. En effet, d'après l'équation d'Eyring (2-5), un tel écart dans les enthalpies libres d'activation correspond à un rapport de 2,7 dans les constantes de vitesse à 298K.

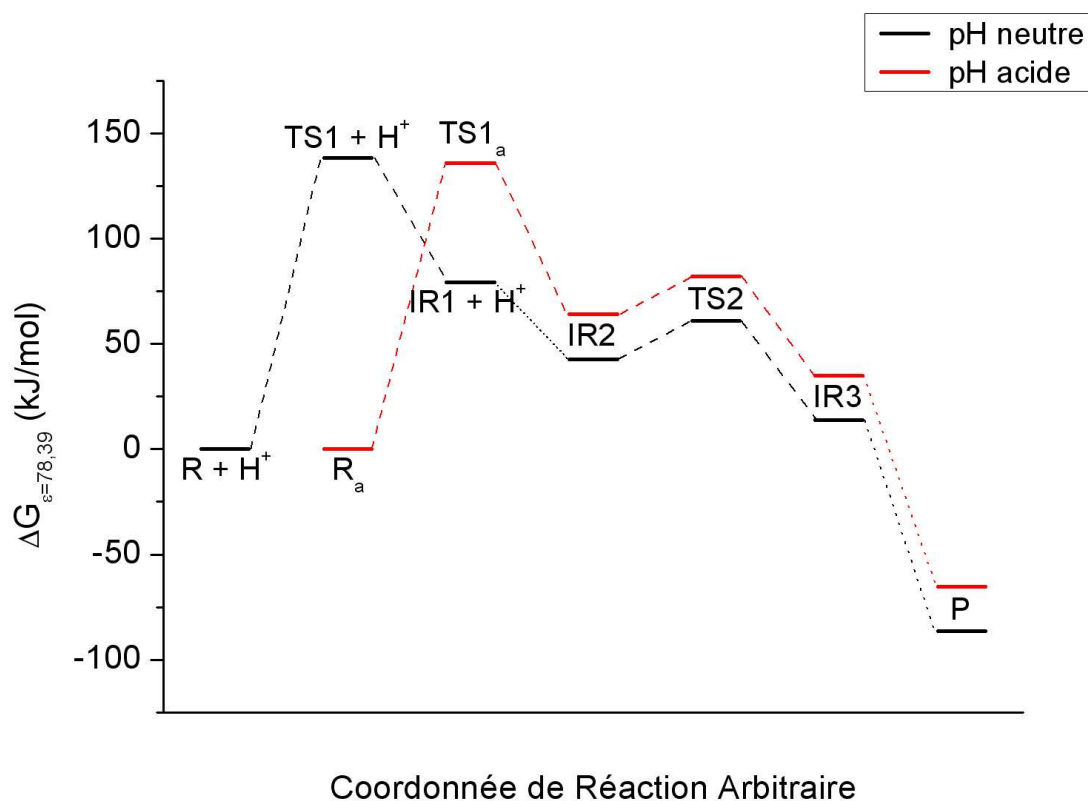


Figure 5-10. Evolution de l'enthalpie libre au cours du mécanisme réactionnel lorsqu'il se déroule en milieu aqueux, à pH neutre (en noir) ou à pH acide (en rouge).

5.2.2.3. Etude détaillée de l'addition nucléophile assistée

Dans cette section, l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour l'hydrolyse de la cytosine protonée est étudiée plus en détail. Les distances caractéristiques du réactant R_a , de l'état de transition $TS1_a$ et du produit $IR2$ de l'addition nucléophile assistée sont données sur la Figure 5-11.

Comme l'addition nucléophile assistée d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine, celle en C4 de la cytosine protonée met en jeu *un mécanisme concerté à 6 centres*. En effet, au cours de l'étape élémentaire, une liaison est créée entre C4 et O8, un proton ($H8a$) est transféré d'O8 vers O7 et un second proton ($H7a$) d'O7 vers N4. La géométrie de l'état de transition $TS1_a$ met tout à fait en évidence le caractère multicentrique de l'étape avec une disposition cyclique des noyaux C4, O8, $H8a$, O7, $H7a$ et N4.

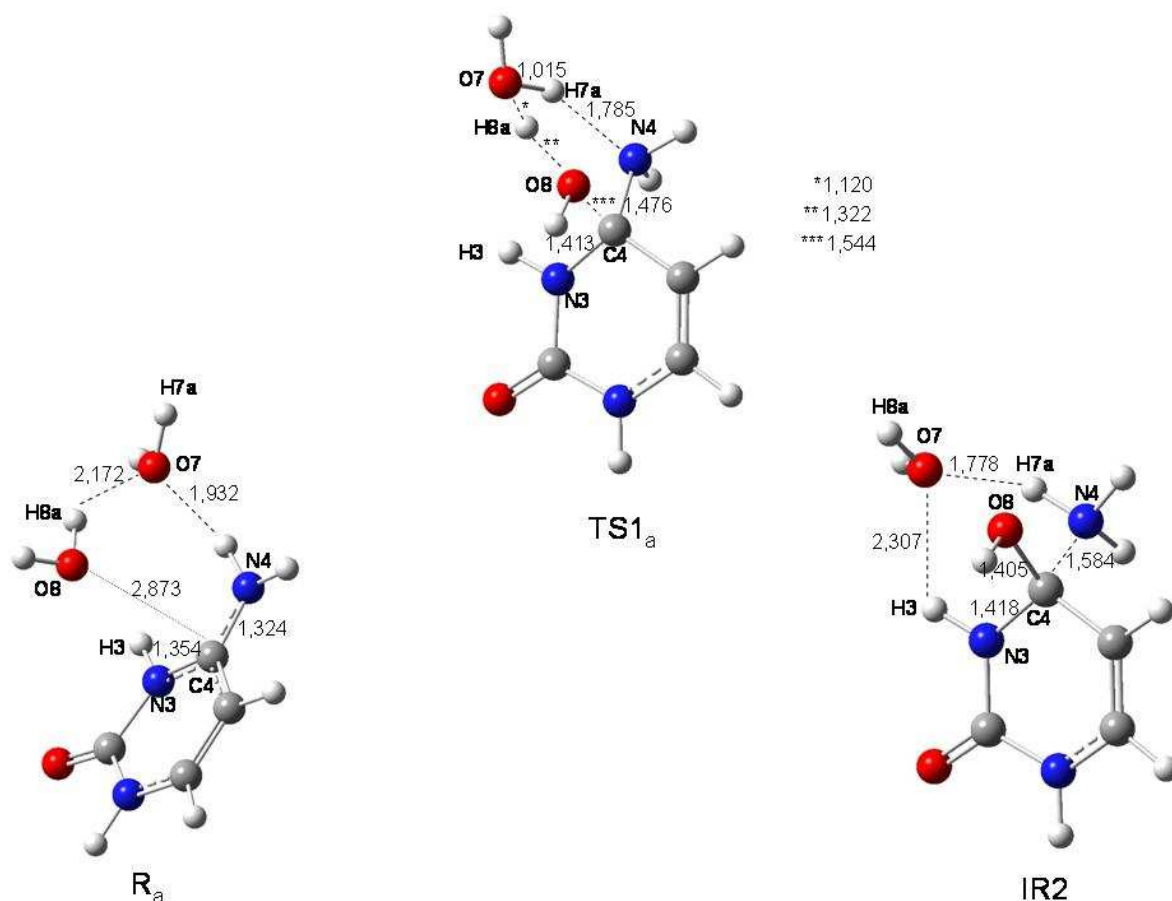


Figure 5-11. Evolution de la géométrie du système moléculaire au cours de la première étape élémentaire du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la cytosine en milieu acide. Les distances sont exprimées en Å.

TS1_a apparaît plus précoce dans la formation de la liaison C4-O8 que ne l'est TS1. Cela se voit par la distance C4-O8 qui est de 2,204 Å dans TS1 et de 1,544 Å dans TS1_a. On remarquera également le caractère tétraédrique déjà fortement marqué du carbone C4 de TS1_a contrairement à celui de TS1. A l'inverse, TS1_a apparaît très tardif quant au transfert du proton H7a de O7 vers N4 avec une distance entre O7 et H7a de 1,015 Å. Alors que dans l'addition nucléophile assistée en C4 de la cytosine, les transferts de protons précèdent l'addition d'O8 en C4, lors de l'addition en C4 de la cytosine protonée c'est la formation de la liaison C4-O8 qui induit les deux transferts de protons. Ainsi, si les mêmes processus sont mis en jeu dans les deux additions nucléophiles, leur ordre est inversé.

Si dans l'étape R_a- TS1_a -IR2 les trois processus mis en jeu apparaissent clairement asynchrones compte-tenu de la géométrie assez asymétrique de l'état de transition, cela n'est pas mis en évidence de façon aussi flagrante que dans l'étape R-TS1-IR1 par les profils d'énergie potentielle et de force de réaction représentés sur les Figure 5-12a et 5-12b. On devine cependant une ébauche

d'épaulement d'énergie potentielle vers la valeur de coordonnée de réaction intrinsèque $\xi = -5$, qui se traduit par un palier de force dans la zone $-6 \leq \xi \leq -4$. L'étape R_a -TS1_a-IR2 est donc asynchrone, mais pas suffisamment pour que le profil de force de réaction présente deux minima dans la phase d'activation.

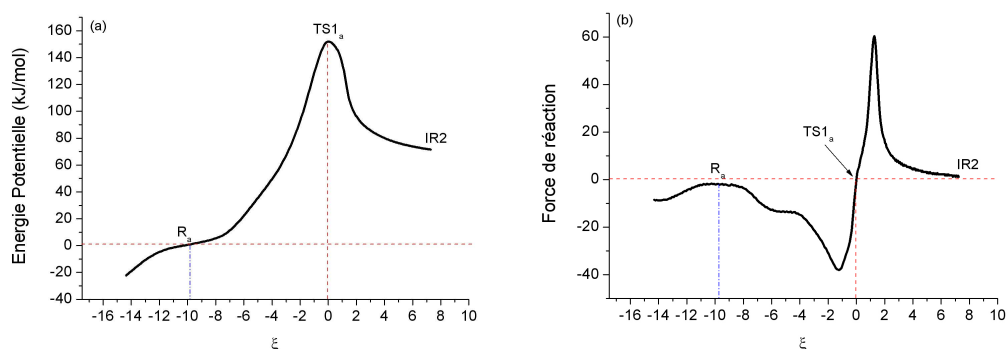


Figure 5-12. Profils d'énergie potentielle (a) et de force de réaction (b) au cours de l'étape élémentaire R_a -TS1_a-IR2 dans le vide. ξ représente la coordonnée de réaction intrinsèque. La ligne verticale rouge en pointillés indique la position de l'état de transition. Les lignes verticales bleues en pointillés indiquent la position du complexe R_a .

De même que pour l'étape R-TS1-IR1, le réactif de l'étape d'addition nucléophile assistée sur la cytosine protonée a été identifié grâce au profil de force de réaction. R_a a été choisi comme la géométrie associée à une force de réaction quasiment nulle, comme cela est mis en évidence par la ligne pointillée verticale bleue sur la Figure 5-12b. On peut voir sur la Figure 5-12a que R_a ne correspond donc pas à la position relative la plus stable entre une cytosine protonée et deux molécules d'eau, mais c'est la mieux adaptée à l'addition nucléophile assistée, avec une molécule d'eau située au-dessus de C4 et la seconde molécule d'eau à proximité du groupement -amino (voir Figure 5-11).

5.2.2.4. Rationalisation de la différence de réactivité entre cytosine neutre et cytosine protonée

Afin de rationaliser la différence de réactivité de la cytosine neutre et de sa forme protonée en N3 vis-à-vis de leur hydrolyse, il a été choisi de comparer les valeurs de différents indices de réactivité pour les deux formes acido-basiques. En effet, par application du Postulat de Hammond, puisque cette réaction se déroule visiblement sous contrôle cinétique, la différence dans les vitesses de désamination doit pouvoir s'expliquer par une différence dans la réponse des deux bases à une même perturbation. Compte-tenu du fait que l'addition nucléophile est l'étape cinétiquement

limitante dans chacun des deux mécanismes proposés, ce sont des indices d'électrophilie qui ont été évalués. Afin de rendre compte de l'influence de la protonation sur l'électrophilie globale des deux bases nucléiques, le potentiel chimique μ , la dureté chimique η et l'indice global d'électrophilie ω ont été étudiés. Parallèlement, afin de voir comment est modifiée l'électrophilie du carbone C4 qui subit l'attaque d'une molécule d'eau, cinq indices locaux d'électrophilie ont été évalués dans leur forme condensée sur le noyau C4. La charge électrostatique q_{C4} , calculée selon la méthode CHelpG doit permettre de décrire la capacité de C4 à être impliqué dans des interactions électrostatiques avec d'autres molécules.²⁶ Quant aux indices ω_{C4}^+ , $\Delta\omega_{C4}$, s_{C4}^+ et $\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$, il a été vu au chapitre 4 qu'ils doivent permettre de décrire dans quelle mesure C4 est apte à recevoir de la densité électronique de la part d'un agent nucléophile. Tous ces indices de réactivité ont été évalués en milieu apolaire ($\epsilon = 1$) et polaire ($\epsilon = 78,39$). Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tableau 5-3.

La cytosine et sa forme protonée en N3 ont un potentiel chimique plus bas que celui d'une molécule d'eau. Ceci est cohérent avec le fait que, dans la réaction de désamination, la molécule d'eau joue le rôle du nucléophile et la cytosine – neutre ou protonée – celui de l'électrophile. La cytosine protonée, que ce soit en milieu apolaire ou polaire a un potentiel chimique plus bas que celui de la cytosine, en accord avec le fait que ce soit un acide plus fort. Néanmoins, l'écart est très important en milieu apolaire alors qu'il est bien moindre en milieu polaire. Ainsi en milieu apolaire, l'écart entre le potentiel chimique de la cytosine protonée et celui de la molécule d'eau est très élevé $-\mu_{\epsilon=1}(H_2O) - \mu_{\epsilon=1}(\text{Cytosine protonée}) = 6,04 \text{ eV}$ – alors qu'il est bien moindre en milieu polaire : $\mu_{\epsilon=78,39}(H_2O) - \mu_{\epsilon=78,39}(\text{Cytosine protonée}) = 1,28 \text{ eV}$.

La protonation en N3 de la cytosine a tendance à abaisser la charge positive portée par le carbone C4 mais à augmenter son pouvoir électrophile local. Ce dernier point se traduit par une augmentation de la valeur des indices ω_{C4}^+ , $\Delta\omega_{C4}$, s_{C4}^+ et $\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$ dont il a été vu au chapitre précédent qu'ils pouvaient permettre de comparer l'électrophilie de sites réactionnels appartenant à des molécules de tailles différentes, comme c'est le cas de la cytosine et de sa forme protonée en N3.

Tableau 5-3. Potentiel chimique (μ , eV), dureté chimique (η , eV), indice global d'électrophilie (ω , eV), charge partielle en C4 (q_{C4} , e), indice condensé en C4 d'électrophilie locale (ω_{C4}^+ , eV), indice condensé en C4 d'excès d'électrophilie ($\Delta\omega_{C4}$, eV), indice condensé en C4 de mollesse locale (s_{C4}^+ , 10^{-1} eV), indice condensé en C4 dérivé du descripteur dual grand canonique ($\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$, 10^{-2} eV), pour la cytosine et la cytosine protonée en N3 en milieu apolaire ($\epsilon = 1$) et polaire ($\epsilon = 78,39$).

		Indices Globaux			Indices Locaux Condensés				
		μ^a	η^a	ω^a	q_{C4}^b	$\omega_{C4}^+{}^c$	$\Delta\omega_{C4}{}^c$	$s_{C4}^+{}^c$	$\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}{}^c$
$\epsilon = 1$	Cytosine	-3,71	5,36	1,29	0,91	0,27	0,27	0,38	0,71
	Cytosine protonée en N3	-9,25	5,22	8,19	0,85	2,57	2,64	0,60	1,18
	H ₂ O	-3,21	9,63	0,53					
$\epsilon = 78,39$	Cytosine	-3,74	5,58	1,26	1,07	0,34	0,32	0,49	0,81
	Cytosine protonée en N3	-4,86	5,36	2,20	0,90	0,72	0,67	0,61	1,06
	H ₂ O	-3,58	9,44	0,68					

^a Les indices globaux sont calculés à partir des équations (4-120) et (4-121)

^b La charge partielle en C4 est calculée par la méthode CHelpG

^c Ces indices condensés sont calculées à partir des équations (4-128) et (4-129) et d'une analyse de population de Mulliken

Il semble donc que la différence de réactivité des formes neutre et protonée en N3 de la cytosine soit le résultat de deux contributions :

D'une part, en milieu apolaire, les potentiels chimiques de la cytosine et d'une molécule d'eau sont proches alors que ceux d'une cytosine protonée et d'une molécule d'eau sont très éloignés. Ainsi, la contribution de transfert de charge du nucléophile vers l'électrophile, qui est une contribution stabilisante, est plus importante dans le cas de la cytosine que dans le cas de sa forme

protonée. Ceci explique que l'énergie d'activation associée à l'addition nucléophile soit plus importante dans le cas de la cytosine protonée que dans le cas de la cytosine neutre.

D'autre part, en milieu polaire, les potentiels chimiques d'une cytosine protonée et d'une molécule d'eau sont bien plus proches, mais l'écart reste plus important qu'entre celui d'une molécule d'eau et celui d'une cytosine neutre. Cependant, le pouvoir électrophile local du carbone C4 de la cytosine protonée est plus important que celui de la cytosine neutre. Ceci peut expliquer qu'en milieu polaire, l'addition nucléophile sur la cytosine protonée soit légèrement plus facile que sur la cytosine neutre.

5.2.3 Dans de l'ADN double brin

Selon le mécanisme réactionnel présenté sur la Figure 5-2, l'accessibilité de l'azote N3 de la cytosine est un élément important pour que puisse se dérouler l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4. En effet, la molécule d'eau qui joue le rôle d'assistante à l'addition nucléophile doit céder un proton à l'azote N3. Or dans un double brin d'ADN, cet azote est impliqué dans une liaison hydrogène avec la guanine complémentaire. Cette liaison hydrogène doit donc être rompue pour que puisse se produire l'addition nucléophile assistée, ce qui nécessite un apport énergétique supplémentaire et donc une énergie d'activation plus élevée. Le mécanisme proposé pour la réaction de désamination de la cytosine est donc en accord avec la protection conférée par la structure en double hélice de l'ADN contre la réaction de désamination.

5.3. Influence de modifications structurales sur la réactivité

5.3.1. Méthylation en C5

5.3.1.1. Mécanisme réactionnel étudié

La première étape pour comprendre la différence de réactivité entre la cytosine et la 5-méthylcytosine vis-à-vis de la réaction de désamination est de déterminer si les deux bases sont hydrolysées selon le même mécanisme réactionnel. Ainsi, celui proposé pour la désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre a été transposé au cas de la 5-méthylcytosine. Il est schématisé sur la Figure 5-13.²⁷

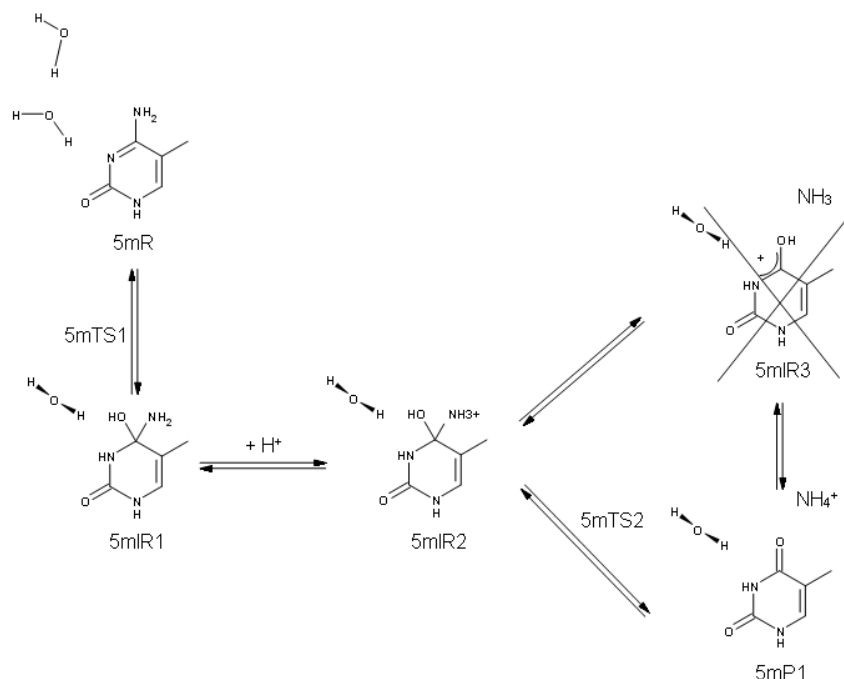


Figure 5-13. Schéma réactionnel proposé pour la désamination hydrolytique de la 5-méthylcytosine à pH neutre.

Il s'agit d'un mécanisme de type addition-élimination en trois étapes. La seule différence avec le mécanisme de désamination de la cytosine vient du fait que le composé 5mIR3 ne semble pas stable. Toutes les tentatives d'optimisation de géométrie ont conduit sans exception au complexe 5mP. De plus, le calcul IRC réalisé à partir de la structure de l'état de transition 5mTS2 a montré que ce dernier relie directement 5mIR2 à 5mP.

5.3.1.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel

Les enthalpies et enthalpies libres dans le vide ainsi que les enthalpies libres en milieu aqueux des différents points caractéristiques du mécanisme proposé pour la réaction d'hydrolyse de la 5-méthylcytosine à pH neutre sont rassemblées dans le Tableau 5-4. On notera que ces valeurs sont exprimées relativement au réactant 5mR dont la géométrie a été optimisée sous contrainte pour imposer une orientation correcte entre la molécule de 5-méthylcytosine et les deux molécules d'eau. Cette orientation a été choisie identique à celle déterminée à l'aide du profil de force de réaction dans le cas de la cytosine (voir section 5.2.1.4).

Tableau 5-4. Enthalpie relative dans le vide ($\Delta H_{\varepsilon=1}$), enthalpie libre relative dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) et enthalpie libre relative en milieu aqueux ($\Delta G_{\varepsilon=78,39}$) des points stationnaires du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la 5-méthylcytosine à pH neutre. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol et sont données relativement à $\{5mR + H^+\}$.

Système	$\Delta H_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=78,39}$
5mR + H ⁺	0,0	0,0	0,0
5mTS1 + H ⁺	115,3	136,3	134,1
5mIR1 + H ⁺	62,4	75,7	79,2
5mIR2	-911,0	-867,0	46,4
5mTS2	-905,9	-863,3	61,2
5mP1	-1034,9	-1004,3	-87,6

De façon analogue à ce qui se passe avec la cytosine, l'addition nucléophile assistée constitue l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la désamination hydrolytique de la 5-méthylcytosine à pH neutre. De plus, comme pour la cytosine, l'hydratation semble avoir peu d'impact sur les paramètres d'activation de l'étape.

Cette addition nucléophile assistée apparaît plus facile dans le cas de la 5-méthylcytosine que dans celui de la cytosine. En effet, les enthalpies libres d'activation en milieu aqueux sont respectivement de $\Delta G_{\varepsilon=78,39}^\ddagger(5mR-5mTS1-5mIR1)=134,1$ kJ/mol et $\Delta G_{\varepsilon=78,39}^\ddagger(R-TS1-IR1)=138,5$ kJ/mol, soit un écart de 4,4 kJ/mol. *Cet écart est cohérent avec le rapport de 5 observé entre les constantes de vitesse apparentes de désamination des deux bases.* En effet, par application de l'équation d'Eyring (2-5), liant constante de vitesse et enthalpie libre d'activation, une telle différence conduit à un rapport de 5,9 dans les constantes de vitesse à 298K.

5.3.1.3. Comparaison des états de transition TS1 et 5mTS1

Une attention particulière a été portée à la géométrie de l'état de transition 5mTS1 afin de déterminer dans quelle mesure la différence dans les enthalpies libres d'activation entre cytosine et 5-méthylcytosine est liée à une différence dans la structure des états de transition. Ainsi, la Figure 5-14 représente côte à côte la géométrie de 5mTS1 et celle de TS1 afin de faciliter la comparaison.

Globalement, la structure de 5mTS1 est très proche de celle de TS1. Néanmoins, on peut observer quelques différences dans les distances mises en jeu. Ainsi, les distances entre H7a et O7 ainsi

qu'entre H8a et O8 sont plus courtes dans 5mTS1 que dans TS1. Au contraire, les distances entre O7 et H8a ainsi qu'entre O8 et C4 y sont plus grandes. En d'autres termes, l'état de transition 5mTS1 est plus précoce que TS1 en ce qui concerne les transferts des protons H7a et H8a, mais un peu plus tardif en ce qui concerne la formation de la liaison C4-O8. Or, il a été vu à la section 5.2.1.4 que l'addition nucléophile en C4 de la cytosine neutre est fortement asynchrone avec le transfert du proton H7a devant le transfert du proton H8a et la formation de la liaison C4-O8. Cela implique donc que, dans le cas de la 5-méthylcytosine, l'addition nucléophile est encore plus asynchrone que dans le cas de la cytosine. Cela peut être mis en évidence par le profil d'énergie potentielle en fonction de la distance C4-O8, représenté sur la Figure 5-15 dans le cas de la cytosine (en noir) et dans le cas de la 5-méthylcytosine (en rouge). On voit nettement que l'épaule est plus marqué dans le cas de la 5-méthylcytosine, ce qui est cohérent avec un caractère asynchrone plus fort. En conséquence, la barrière d'énergie est plus large mais aussi moins haute. *La désamination de la 5-méthylcytosine est donc plus facile que celle de la cytosine car l'addition nucléophile assistée se déroule de façon plus asynchrone.* Cela se comprend aisément dans le sens où plus l'étape est asynchrone plus l'agent nucléophile ressemble à un anion hydroxyle, qui est un meilleur nucléophile qu'une molécule d'eau. On notera également que la fréquence imaginaire associée à 5mTS1 : 633 i cm^{-1} est plus faible que celle associée à TS1 : 705 i cm^{-1} . C'est un élément supplémentaire en cohérence avec une barrière plus large dans le cas de la 5-méthylcytosine.

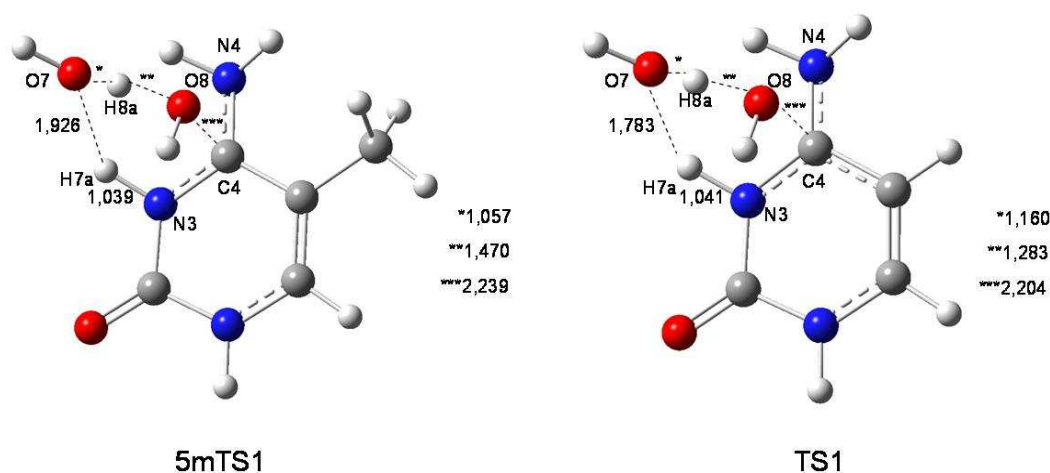


Figure 5-14. Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-311G(d,p) pour les états de transition 5mTS1 et TS1. Les distances sont exprimées en Å.

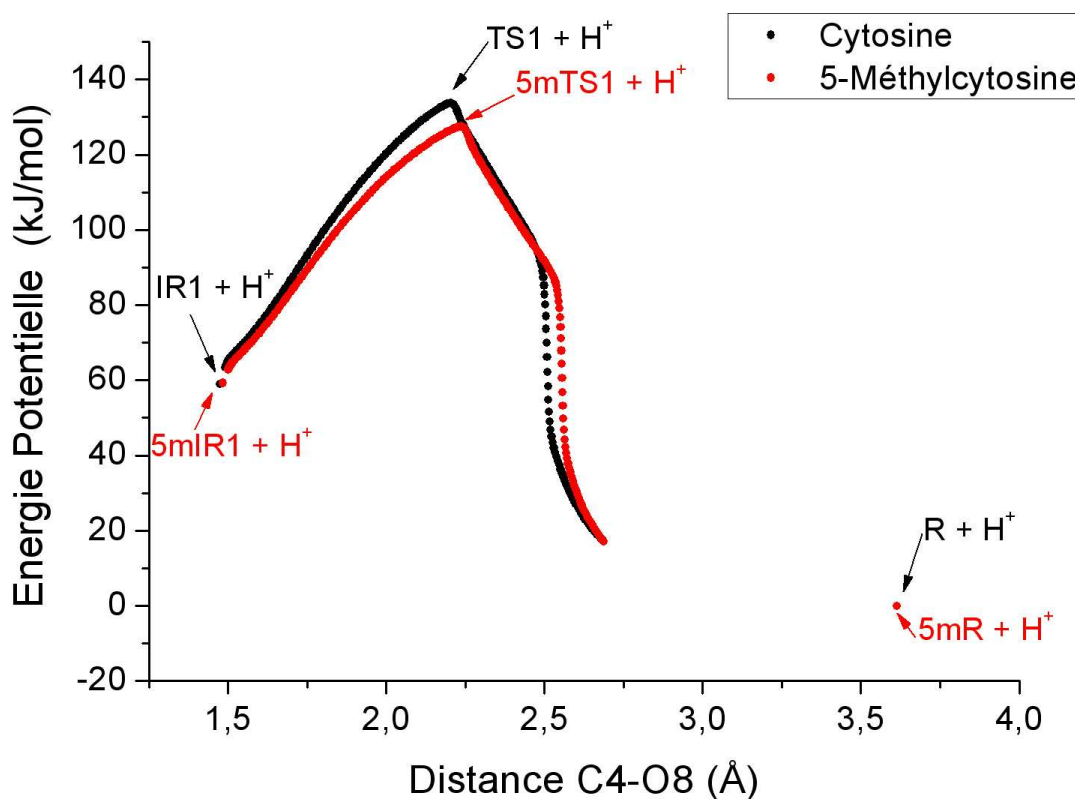


Figure 5-15. Profil d'énergie potentielle en fonction de la distance C4-O8 au cours des étapes élémentaires R-TS1-IR1 (en noir) et 5mR-5mTS1-5mIR1 (en rouge).

5.3.1.4. Indices de réactivité

De la même façon que précédemment, différents indices d'électrophilie ont été évalués afin de rationaliser la différence de réactivité de la cytosine et de la 5-méthylcytosine vis-à-vis de leur désamination hydrolytique en milieu neutre. Il a été fait appel aux mêmes indices que pour expliquer la différence de réactivité entre les formes neutre et protonée en N3 de la cytosine. Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tableau 5-5.

Ce tableau met en évidence que la méthylation en C5 de la cytosine se traduit par une élévation du potentiel chimique de 0,15 eV dans le vide et 0,11 eV en milieu aqueux. Parallèlement, la dureté chimique baisse de 0,14 eV dans le vide et 0,17 eV dans l'eau. En conséquence, l'indice global d'électrophilie est sensiblement le même pour la cytosine et la 5-méthylcytosine, même si cette dernière apparaît globalement légèrement moins électrophile que la base non méthylée. Ceci est cohérent avec le fait que la présence du groupement méthyle en C5 de la cytosine apporte des électrons au système et diminue donc sa capacité à en accepter.

Tableau 5-5. Potentiel chimique (μ , eV), dureté chimique (η , eV), indice global d'électrophilie (ω , eV), charge partielle en C4 (q_{C4} , e), indice condensé en C4 d'électrophilie locale (ω_{C4}^+ , eV), indice condensé en C4 d'excès d'électrophilie ($\Delta\omega_{C4}$, eV), indice condensé en C4 de mollesse locale (s_{C4}^+ , 10^{-1} eV), indice condensé en C4 dérivé du descripteur dual grand canonique ($\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$, 10^{-2} eV), pour la cytosine et la 5-méthylcytosine, en milieu apolaire ($\epsilon=1$) et polaire ($\epsilon=78,39$).

		Indices Globaux			Indices Locaux Condensés				
		μ^a	η^a	ω^a	q_{C4}^b	$\omega_{C4}^+{}^c$	$\Delta\omega_{C4}{}^c$	$s_{C4}^+{}^c$	$\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}{}^c$
$\epsilon=1$	Cytosine	-3,71	5,36	1,29	0,91	0,27	0,27	0,38	0,71
	5-méthylcytosine	-3,56	5,22	1,22	0,74	0,28	0,28	0,44	0,84
$\epsilon=78,39$	Cytosine	-3,74	5,58	1,26	1,07	0,34	0,32	0,49	0,81
	5-méthylcytosine	-3,63	5,41	1,22	0,87	0,39	0,34	0,58	0,95

^a Les indices globaux sont calculés à partir des équations (4-120) et (4-121)

^b La charge partielle en C4 est calculée par la méthode CHelpG

^c Ces indices condensés sont calculées à partir des équations (4-128) et (4-129) et d'une analyse de population de Mulliken

Au niveau local, les choses sont différentes. La méthylation induit une baisse de la charge électrostatique positive portée par C4 de 0,17 e dans le vide et 0,23 e dans l'eau. Ceci semble donc suggérer que le C4 de la 5-méthylcytosine sera moins électrophile que celui de la cytosine s'il doit subir une attaque nucléophile sous contrôle électrostatique. Au contraire, la méthylation en C5 va de pair avec une augmentation des indices condensés ω_{C4}^+ , $\Delta\omega_{C4}$, s_{C4}^+ et $\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$. Or ces indices

renseignent sur la capacité du carbone C4 à recevoir de la densité électronique par attaque nucléophile. Il semble donc que le carbone C4 de la 5-méthylcytosine sera plus électrophile que celui de la cytosine s'ils doivent subir une attaque nucléophile sous contrôle de transfert de charge. Puisque la 5-méthylcytosine se désamine plus facilement que la cytosine, cela semble donc suggérer que *la réaction de désamination hydrolytique est sous contrôle de transfert de charge en milieu neutre*.

Cette conclusion doit être considérée avec prudence car la fonctionnelle B3LYP utilisée pour tous les calculs a tendance à abaisser les barrières d'activation et donc à faire apparaître sous contrôle de transfert de charge une réaction qui pourrait être sous contrôle électrostatique. Néanmoins, le fait de retrouver un écart entre les enthalpies libres d'activation cohérent avec les différences

constatées dans les constantes de vitesse apparentes de désamination de la cytosine et de la 5-méthylcytosine laisse à penser que dans l'ensemble cette interprétation est correcte.

5.3.2. Saturation de la double liaison C5-C6

La saturation de la liaison C5-C6 de la cytosine est une autre modification structurale qui s'accompagne d'une grande modification de la vitesse de désamination. Afin d'obtenir des informations sur cette différence de réactivité, la 5,6-dihydrocytosine a été choisie comme modèle des divers dérivés saturés de la cytosine.

5.3.2.1. Mécanisme réactionnel étudié

Le mécanisme réactionnel proposé et étudié pour la désamination spontanée de la 5,6-dihydrocytosine à pH neutre est schématisé sur la Figure 5-16.²⁸ Il s'agit à nouveau d'un mécanisme de type addition-élimination, en quatre étapes. Néanmoins, il se distingue des mécanismes proposés pour la désamination de la cytosine et de la 5-méthylcytosine en plusieurs points.

Le réactant est le complexe dhR entre une molécule de 5,6-dihydrocytosine et deux molécules d'eau. La première étape consiste en la tautomérisation du complexe dhR en dhRt où la 5,6-dihydrocytosine se trouve sous la forme -imino. Cette étape se fait via l'état de transition dhTSt. Le complexe dhRt subit ensuite l'addition nucléophile d'une molécule d'eau au niveau de son carbone C4 avec l'assistance d'une seconde molécule d'eau. Cette étape conduit à la formation de l'intermédiaire réactionnel dhIR1 via l'état de transition dhTS1. La protonation de dhIR1 au niveau de son groupement exocyclique -NH₂ conduit au complexe cationique dhIR2, à partir duquel la rupture de la liaison entre le carbone C4 et le groupement exocyclique -NH₃⁺ conduit directement au complexe dhP, via l'état de transition dhTS2, sans passage par un intermédiaire du type dhIR3.

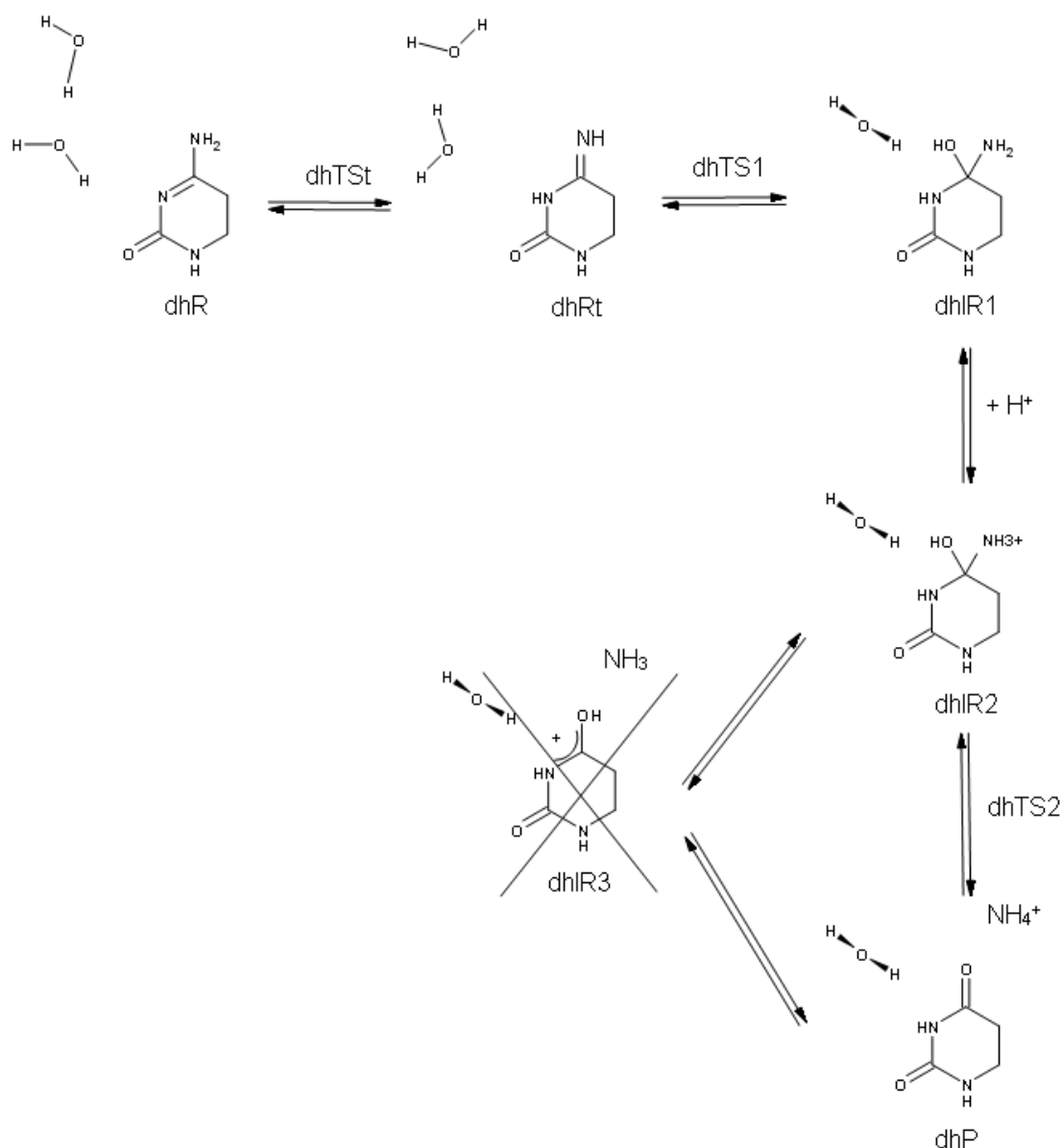


Figure 5-16. Schéma réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la 5,6-dihydrocytosine à pH neutre.

5.3.2.2. Evolution de l'énergie au cours du mécanisme réactionnel

Les enthalpies et enthalpies libres dans le vide ainsi que les enthalpies en milieu aqueux des points caractéristiques du mécanisme proposé pour la désamination spontanée de la 5,6-dihydrocytosine à pH neutre sont reportées dans le Tableau 5-6.

Tableau 5-6. Enthalpie relative dans le vide ($\Delta H_{\varepsilon=1}$), enthalpie libre relative dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) et enthalpie libre relative en milieu aqueux ($\Delta G_{\varepsilon=78,39}$) des points stationnaires du mécanisme réactionnel étudié pour la désamination hydrolytique de la 5,6-dihydrocytosine à pH neutre. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol et sont données relativement à {dhR + H⁺}.

Système	$\Delta H_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=78,39}$
dhR + H ⁺	0,0	0,0	0,0
dhTSt + H ⁺	42,7	51,7	44,0
dhRt + H ⁺	-11,7	-1,4	3,4
dhTS1 + H ⁺	100,4	118,0	113,3
dhIR1 + H ⁺	14,6	27,1	28,1
dhIR2	-936,5	-890,1	22,7
dhTS2	-929,2	-884,1	45,9
dhP	-1068,9	-1028,1	-110,5

Comme pour les mécanismes étudiés précédemment, l'addition nucléophile assistée constitue l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme avec une enthalpie d'activation dans le vide de 112,1 kJ/mol et une enthalpie libre d'activation dans l'eau de 109,9 kJ/mol. En effet, l'étape préalable de tautomérisation, assistée elle aussi par une molécule d'eau, apparaît relativement facile avec une enthalpie libre d'activation dans l'eau de 44,0 kJ/mol.

On notera que l'addition nucléophile en C4 de la 5,6-dihydrocytosine est associée à une barrière d'enthalpie libre 28,6 kJ/mol moins élevée que celle de l'addition nucléophile en C4 de la cytosine. Par application de l'équation d'Eyring (2-5) liant constante de vitesse et enthalpie libre d'activation, une telle différence conduit à un rapport de 10⁵ dans les constantes de vitesse à 298K. Or à pH=7,4 et à T=37°C, il a été mesuré une constante apparente de vitesse de $k = 1.10^{-10} \text{ s}^{-1}$ pour la désamination de la cytosine dans de l'ADN simple brin⁷ et de $k = 6,5.10^{-5} \text{ s}^{-1}$ pour la désamination de la 1-méthyl-5,6-dihydrocytosine.²⁹ Le mécanisme proposé permet donc d'expliquer le temps de demi-vie bien plus court des dérivés de la cytosine possédant une double liaison C5-C6 saturée.

5.3.2.2. Comparaison des états cde transition dhTS1 et TS1

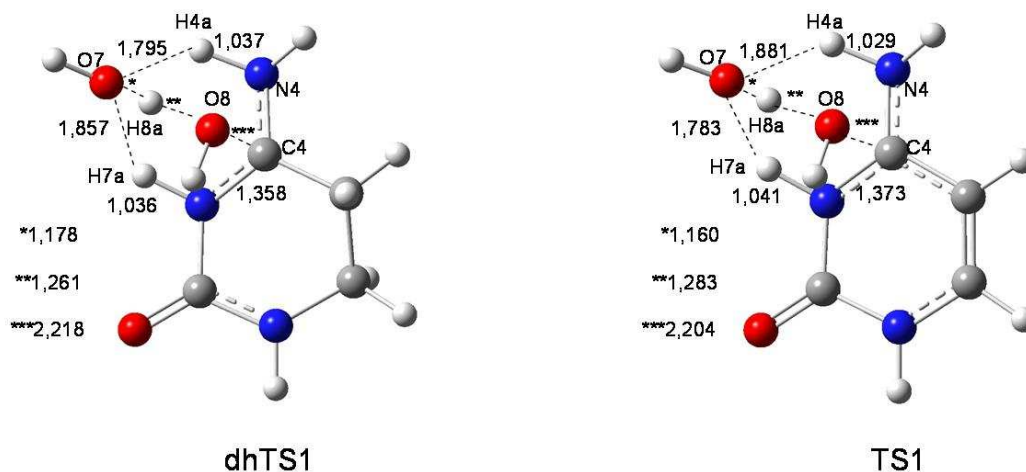


Figure 5-17. Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-311G(d,p) pour dhTS1 et TS1.

Malgré des énergies d'activation très différentes, les géométries des états de transition dhTS1 et TS1 sont très semblables. Comme on peut l'observer sur la Figure 5-17, la disposition générale des atomes entre eux est la même. Pourtant, au cours de l'étape élémentaire dhRt-dhTS1-dhIR1, il y a transfert d'un proton (H4a) de O7 vers N4, transfert d'un proton (H8a) de O8 vers O7 et création d'une liaison C4-O8 alors que dans l'étape élémentaire R-TS1-IR1, si les deux derniers processus sont identiques, O7 cède un proton non pas à N4 mais à N3. Une observation plus précise des distances mises en jeu montre que, dans TS1, O7 est plus proche de H7a que de H4a alors que c'est l'inverse dans dhTS1.

La distance entre H4a et N4 dans dhTS1, proche de la longueur d'une liaison simple N-H, indique qu'il s'agit là aussi d'un mécanisme concerté fortement asynchrone, très précoce dans le transfert du proton H4a.

5.3.2.3. Indices de réactivité

Deux questions se posent quant à la réaction de désamination hydrolytique de la 5,6-dihydrocytosine à pH neutre :

- Pourquoi se désamine-t-elle plus facilement que la cytosine ?
- Pourquoi est-ce le C4 du tautomère imino en non celui du tautomère amino qui subit l'addition nucléophile ?

Pour tenter d'obtenir une réponse, différents indices d'électrophilie ont été évalués pour la cytosine, la dihydrocytosine et leurs tautomères imino respectifs. Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tableau 5-7.

Tableau 5-7. Potentiel chimique (μ , eV), dureté chimique (η , eV), indice global d'électrophilie (ω , eV), charge partielle en C4 (q_{C4} , e), indice condensé en C4 d'électrophilie locale (ω_{C4}^+ , eV), indice condensé en C4 d'excès d'électrophilie ($\Delta\omega_{C4}$, eV), indice condensé en C4 de mollesse locale (s_{C4}^+ , 10^{-1} eV), indice condensé en C4 dérivé du descripteur dual grand canonique ($\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}$, 10^{-2} eV), pour la cytosine, la 5,6-dihydrocytosine et leurs tautomères imino, en milieu apolaire ($\epsilon = 1$) et polaire ($\epsilon = 78,39$).

		Indices Globaux			Indices Locaux Condensés				
		μ^a	η^a	ω^a	q_{C4}^b	ω_{C4}^{+c}	$\Delta\omega_{C4}^c$	$s_{C4}^+^c$	$\frac{f_{C4}^{(2)}}{\eta^2}^c$
$\epsilon = 1$	Cytosine	-3,71	5,36	1,29	0,91	0,27	0,27	0,38	0,71
	5,6-dihydrocytosine	-3,48	6,04	1,00	0,86	0,40	0,34	0,66	0,92
	Cytosine forme imino	-3,80	5,41	1,33	0,73	0,11	0,13	0,15	0,33
	5,6-dihydrocytosine forme imino	-3,59	6,86	0,94	0,65	0,26	0,30	0,40	0,67
$\epsilon = 78,39$	Cytosine	-3,74	5,58	1,26	1,07	0,34	0,32	0,49	0,81
	5,6-dihydrocytosine	-3,70	6,26	1,09	0,93	0,59	0,58	0,85	1,34
	Cytosine forme imino	-3,62	5,50	1,19	0,81	0,21	0,18	0,31	0,49
	5,6-dihydrocytosine forme imino	-3,66	6,88	0,97	0,73	0,49	0,49	0,73	1,05

^a Les indices globaux sont calculés à partir des équations (4-120) et (4-121)

^b La charge partielle en C4 est calculée par la méthode CHelpG

^c Ces indices condensés sont calculées à partir des équations (4-128) et (4-129) et d'une analyse de population de Mulliken

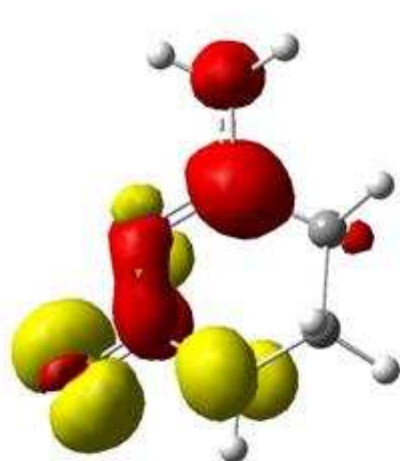
La saturation de la liaison C5-C6 conduit à une élévation du potentiel chimique tant pour les tautomères amino que pour les tautomères imino. L'effet est plus marqué en milieu apolaire qu'en milieu polaire. Cela s'accompagne d'une augmentation de la dureté chimique et donc

nécessairement d'une diminution du pouvoir électrophile global de la base. Ceci est cohérent avec le fait que la 5,6-dihydrocytosine est un composé plus saturé en électrons que la cytosine.

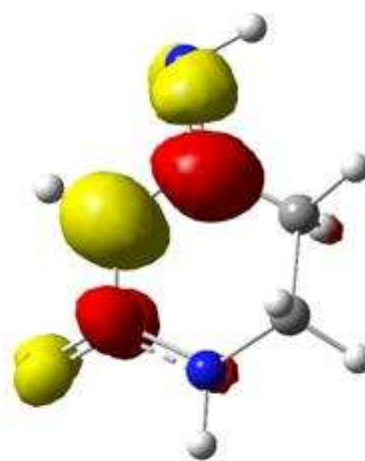
En ce qui concerne l'électrophilie du carbone C4, la saturation de la liaison C5-C6 comme la méthylation en C5, induit une diminution de la charge portée par C4 et une augmentation de la valeur des indices condensés dérivés de la fonction de Fukui. On notera cependant que ce dernier effet est plus important dans le cas de la saturation de la liaison C5-C6 que dans celui de la méthylation en C5. Il en résulte que le carbone C4 de la 5,6-dihydrocytosine est bien plus réactif que celui de la cytosine vis-à-vis d'une addition nucléophile sous contrôle de transfert de charge comme cela semble être le cas de celle impliquée dans le mécanisme de désamination hydrolytique de la cytosine et de ses dérivés à pH neutre. Cela peut donc expliquer pourquoi la 5,6-dihydrocytosine se désamine bien plus vite que la cytosine.

Le passage du tautomère amino au tautomère imino, tant pour la cytosine que pour la 5,6-dihydrocytosine s'accompagne d'une diminution du pouvoir électrophile tant global que local et ne permet donc pas d'expliquer pourquoi c'est le tautomère imino de la 5,6-dihydrocytosine qui subit l'addition nucléophile d'une molécule d'eau plutôt que le tautomère amino.

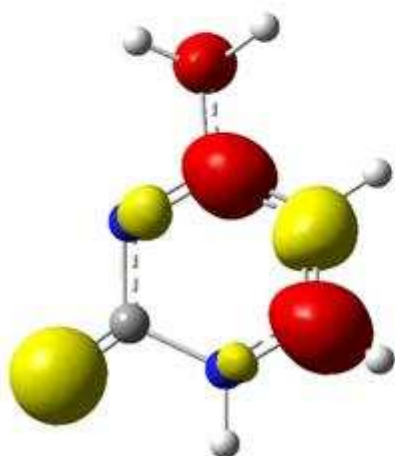
La Figure 5-18 représente le descripteur dual canonique $f^{(2)}(\vec{r})$ pour la 5,6-dihydrocytosine, la cytosine et leurs tautomères imino respectifs. On remarque que l'azote N4 des formes imino est associé à une valeur négative de $f^{(2)}(\vec{r})$. Il correspond donc à un site réactionnel plus nucléophile qu'électrophile. Il n'est donc pas étonnant qu'il soit susceptible de prendre en charge un proton. Dans le cas de la forme amino de la cytosine, l'azote N3 est lui aussi un site plus nucléophile qu'électrophile. Par contre, la situation de l'azote N3 de la forme amino de la 5,6-dihydrocytosine est moins claire avec une zone plus nucléophile qu'électrophile et une zone plus électrophile que nucléophile. On peut donc émettre l'hypothèse que c'est la raison pour laquelle la forme imino est préférée à la forme amino pour l'addition nucléophile assistée d'une molécule d'eau en C4 de la 5,6-dihydrocytosine.



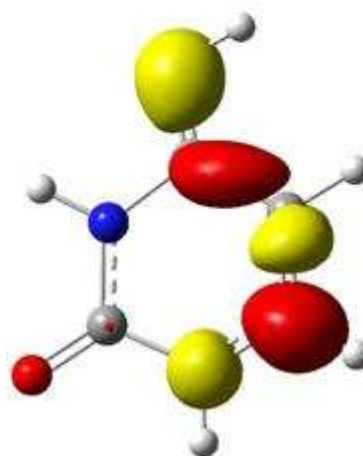
**5,6-dihydrocytosine
(forme amino)**



**5,6-dihydrocytosine
(forme imino)**



**cytosine
(forme amino)**



**cytosine
(forme imino)**

Figure 5-18. Représentation du descripteur dual canonique $f^{(2)}(\vec{r})$ de la 5,6-dihydrocytosine, de la cytosine et de leurs tautomères imino respectifs. Les zones rouges correspondent à des zones positives du descripteur tandis que les zones jaunes correspondent à des zones négatives.

Conclusion

Compte-tenu de tout ce qui précède, un certain nombre de conclusions peuvent être faites concernant la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine :

Le mécanisme réactionnel proposé, de type addition-élimination, est en accord avec les données expérimentales disponibles concernant la cinétique de la réaction.

La cytosine, sa forme protonée en N3, la 5-méthylcytosine et les dérivés de la cytosine avec une liaison C5-C6 saturée semblent se désaminer tous selon le même mécanisme. En effet, le mécanisme proposé permet de rendre compte des différences de constantes de vitesse apparentes observées expérimentalement.

L'étape cinétiquement limitante de la réaction est l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine (ou d'un dérivé) avec l'assistance d'une seconde molécule d'eau. Cette étape met en jeu un mécanisme concerté à 6-centres fortement asynchrone. L'assistance de cette deuxième molécule d'eau est primordiale car elle permet d'abaisser considérablement l'énergie d'activation associée à l'addition nucléophile.

La réaction de désamination hydrolytique de la cytosine et de ses dérivés semble sous contrôle de transfert de charge. En effet le carbone C4 de la 5,6-dihydrocytosine est plus mou que celui de la 5-méthylcytosine, lui-même plus mou que celui de la cytosine.

Références

- ¹ T. Lindhal, « Instability and decay of the primary structure of DNA », *Nature* 1993, 362, 709-715.
- ² M. Hopreiter, V. Jaenicke, D. Serre, A. von Haeseler et S. Paabo, « DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA », *Nucleic Acids Research* 2001, 29, 4793-4799.
- ³ B. K. Duncan et J. H. Miller, « Mutagenic deamination of cytosine residues in DNA », *Nature* 1980, 287, 560-561.
- ⁴ K. J. Fryxell et E. Zuckerkandl, « Cytosine deamination plays a primary role in the evolution of mammalian isochors », *Molecular Biology and Evolution* 2000, 17, 1371-1383.
- ⁵ R. Shapiro et R. S. Klein, « The Deamination of Cytidine and Cytosine by Acidic Buffer Solutions. Mutagenic Implications », *Biochemistry* 1966, 5, 2358-2362.
- ⁶ T. Lindahl et B. Nyberg, « Heat-Induced Deamination of Cytosine Residues in Deoxyribonucleic Acid », *Biochemistry* 1974, 13, 3405-3410.
- ⁷ L. A. Frederico, T. A. Kunkel et B. R. Shaw, « A sensitive Genetic Assay for the Detection of Cytosine Deamination: Determination of Rate Constants and the Activation Energy », *Biochemistry* 1990, 29, 2532-2537.
- ⁸ R. Y.-H. Wang, K. C. Kuo, C. W. Gehrke, L.-H. Huang et M. Ehrlich, « Heat- and alkali-induced deamination of 5-methylcytosine and cytosine residues in DNA », *Biochimica et Biophysica Acta – Gene Structure and Expression* 1982, 697, 371-377.
- ⁹ M. Ehrlich, K. F. Norris, R. Y.-H. Wang, K. C. Kuo et C. W. Gehrke, « DNA cytosine methylation and heat-induced deamination », *Bioscience Reports* 1986, 6, 387-393.
- ¹⁰ M. Ehrlich, X.-Y. Zhang et N. M. Inamdar, « Spontaneous deamination of cytosine and 5-methylcytosine residues in DNA and replacement of 5-methylcytosine residues with cytosine residues », *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* 1990, 238, 277-286.
- ¹¹ J. C. Shen, W. M. Rideout, 3rd et P. A. Jones, « The rate of hydrolytic deamination of 5-methylcytosine in double-stranded DNA », *Nucleic Acid Res.* 1994, 22, 972-976.
- ¹² M. Green et S. S. Cohen, « Studies of the Biosynthesis of Bacterial and Viral Pyrimidines. III. Derivatives of Dihydrocytosine », *J. Biol. Chem.* 1957, 228, 601-609.
- ¹³ S. Tremblay, T. Douki, J. Cadet et J. R. Wagner, « 2'-Deoxycytidine Glycols, a Missing Link in the Free Radical-mediated Oxidation of DNA », *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 20833-20838.

-
- ¹⁴ J. R. Wagner, C.-C. Hu et B. N. Ames, « Endogenous oxidative damage of deoxycytidine in DNA », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 3380-3384.
- ¹⁵ R. J. Boorstein, T. P. Hilbert, R. P. Cunningham et G. W. Teebor, « Formation and stability of repairable pyrimidine photohydrates in DNA », *Biochemistry* 1990, 29, 10455-10460.
- ¹⁶ T. Douki, G. Vadesne-Bauer et J. Cadet, « Formation of 2'-deoxyuridine hydrates upon exposure of nucleosides to gamma radiation and UVC-irradiation of isolated and cellular DNA », *Photochem. & Photobiol. Sci.* 2002, 1, 565-569.
- ¹⁷ D. G. E. Lemaire et B. P. Ruzsicska, « Quantum yields and secondary photoreactions of the photoproducts of dTpdT, dTpdC and dTpdU », *Photochem. and Photobiol.* 1993, 57, 755-757.
- ¹⁸ D. G. E. Lemaire et B. P. Ruzsicska, « Kinetics analysis of the deamination reactions of cyclobutane dimers of thymidyl-3',5'-2'-deoxycytidine and 2'-deoxycytidyl-3',5'-thymidine », *Biochemistry* 1993, 32, 2525-2533.
- ¹⁹ T. Douki et J. Cadet, « Far-UV photochemistry and photosensitization of 2'-deoxycytidyl-(3'-5')-thymidine. Isolation and characterization of the main photoproducts », *J. Photochem. Photobiol. B* 1992, 15, 199-213.
- ²⁰ F.-T. Liu et N. C. Yang, « Photochemistry of cytosine derivatives. 1. Photochemistry of thymidyl-(3'-5')-deoxycytidine », *Biochemistry* 1978, 17, 4865-4876.
- ²¹ M. H. Almatarneh, C. G. Flinn, R. A. Poirier et W. A. Sokalski, « Computational Study of the Deamination Reaction of Cytosine with H₂O and OH⁻ », *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 8227-8234.
- ²² V. Labet, A. Grand, C. Morell, J. Cadet et L. A. Eriksson, « Proton catalyzed hydrolytic deamination of cytosine: a computational study », *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120, 429-435.
- ²³ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ²⁴ V. Labet, C. Morell, A. Grand et A. Toro-Labbé, « Theoretical Study of Cytosine Deamination from the Perspective of the Reaction Force Analysis », *J. Phys. Chem. A*, 2008, 112, 11487-11494.

- ²⁵ J. Florin, V. Baumruk et J. Leszczyski, « IR and Raman Spectra, Tautomeric Stabilities and Scaled Quantum Mechanical Force Fields of Protonated Cytosine », *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 5578-5589.
- ²⁶ D. C. Young, « Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems », John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- ²⁷ V. Labet, C. Morell, J. Cadet, L. A. Eriksson et A. Grand, « Hydrolytic Deamination of 5-Méthylcytosine in Protic Medium – A Theoretical Study », *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 2524-2533.
- ²⁸ V. Labet, C. Morell, J. Cadet, L. A. Eriksson et A. Grand, « Hydrolytic Deamination of 5,6-dihydrocytosine in Protic Medium – A Theoretical Study », soumise.
- ²⁹ S. Slæ et R. Shapiro, « Kinetics and Mechanism of the Deamination of 1-Methyl-5,6-dihydrocytosine », *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1721-1726.

Chapitre 6

Etude théorique des mécanismes concertés asynchrones

Introduction

Le chapitre précédent a montré que l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la désamination spontanée de la cytosine à pH neutre est une étape élémentaire assez particulière. En effet, elle met en jeu un mécanisme concerté impliquant plusieurs processus simples : 2 transferts de protons et la création d'une liaison C-O. Ces processus s'organisent entre eux de façon asynchrone. Le degré d'asynchronicité est tel que les profils d'énergie potentielle et de force de réaction¹ de l'étape se distinguent des profils généralement rencontrés pour une étape élémentaire. Néanmoins, la synchronicité est suffisante pour que n'en résulte qu'une seule et non plusieurs étapes élémentaires.

Dans ce chapitre, cette étape est étudiée, non plus du point de vue particulier de la réaction de désamination, mais du point de vue plus général du déroulement d'une réaction chimique. L'objectif est de déterminer dans quelle mesure cette étape particulière est semblable à une étape élémentaire « classique », et en quoi elle s'en distingue. Ainsi, dans un premier temps, divers profils de réaction associés à cette étape sont étudiés, certains mettent en évidence l'évolution de propriétés locales du système (distances, populations électroniques), d'autres de propriétés globales (potentiel chimique, dureté chimique, indice global d'électrophilie). Puis, un modèle théorique est proposé qui rend compte de la simultanéité de plusieurs processus au cours d'une même étape

élémentaire. Enfin, l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la désamination hydrolytique de la cytosine en milieu neutre est étudiée dans le cadre de ce modèle, et une méthode est proposée pour permettre d'identifier le nombre de processus simples composant l'étape.

6.1. Profils de réaction de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre

Afin de faire la différence entre ce qui est dû au caractère asynchrone de l'étape et ce qui est propre au type de réaction chimique mise en jeu, les profils de réaction de propriétés globales du système ont été étudiés pour l'addition nucléophile assistée et pour une étape élémentaire qui lui ressemble sans toutefois présenter le même caractère asynchrone : l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme étudié par Almatarneh *et al.* en 2006² pour la désamination spontanée de la cytosine par une molécule d'eau, *i.e.* l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 du tautomère imine de la cytosine, sans assistance d'une seconde molécule d'eau. Les deux étapes élémentaires sont représentées côte à côte sur la Figure 6-1 pour en faciliter la comparaison.

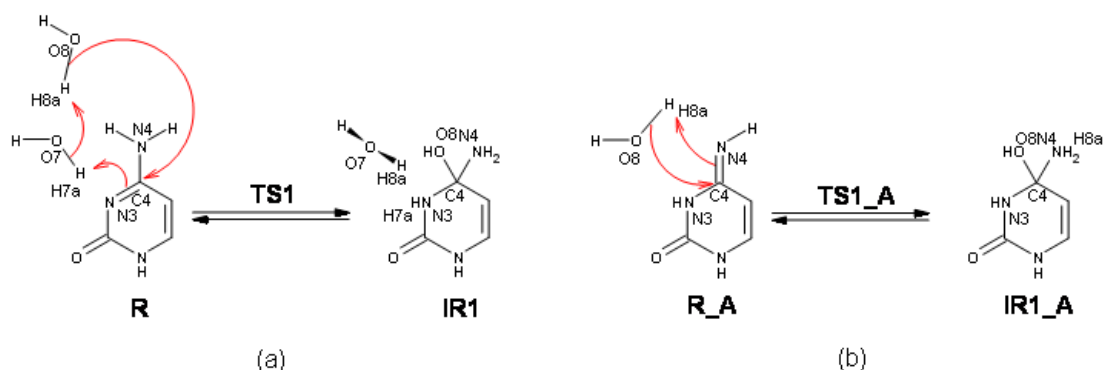


Figure 6-1. Schéma réactionnel de l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme de désamination spontanée de la cytosine par une molécule d'eau proposé dans ce travail^P (a) et étudié par Almatarneh *et al.* en 2006² (b). La numérotation des atomes utilisée dans la suite de ce chapitre est indiquée.

Dans l'étape étudiée dans ce travail, le réactant R, correspondant au complexe stabilisé par liaisons hydrogènes entre une molécule de cytosine et deux molécules d'eau, subit l'addition nucléophile d'une molécule d'eau au niveau de son carbone C4, assistée par une seconde molécule d'eau. Ceci conduit à l'intermédiaire réactionnel IR1 via l'état de transition TS1. Dans l'étape étudiée par Almatarneh *et al.*, le réactant R_A est un complexe entre une molécule du tautomère imino de la

cytosine et une molécule d'eau. Il subit l'addition nucléophile d'une molécule d'eau au niveau de son carbone C4, ce qui conduit à l'intermédiaire réactionnel IR1_A via l'état de transition TS1_A. Ces deux étapes conduisent toutes deux à la formation du même dérivé de la cytosine avec un carbone C4 tétraédrique. En effet, le complexe IR1 correspond à un complexe stabilisé par liaisons hydrogène entre le dérivé IR1_A et une molécule d'eau. IR1 et IR1_A présentent respectivement une liaison N-H de plus, une liaison O-H de moins et une liaison C-O de plus que R et R_A. Les deux étapes élémentaires sont donc très voisines en ce qui concerne les processus chimiques mis en jeu. L'étape R-TS1-IR1 implique cependant un transfert de proton supplémentaire entre les deux molécules d'eau.

Les profils d'énergie potentielle et de force de réaction des deux étapes sont quant à eux très différents. En effet, l'épaulement d'énergie potentielle le long de la coordonnée intrinsèque de réaction de l'étape R-TS1-IR1 est absent du profil relatif à l'étape R_A-TS1_A-IR1_A. Par conséquent le profil de force de réaction de cette dernière étape ne présente que 2 extrema et non 4 comme celui relatif à R-TS1-IR1. Ceci est mis en évidence sur la Figure 6-2 sur laquelle sont représentés les profils d'énergie potentielle et de force de réaction des deux étapes élémentaires.

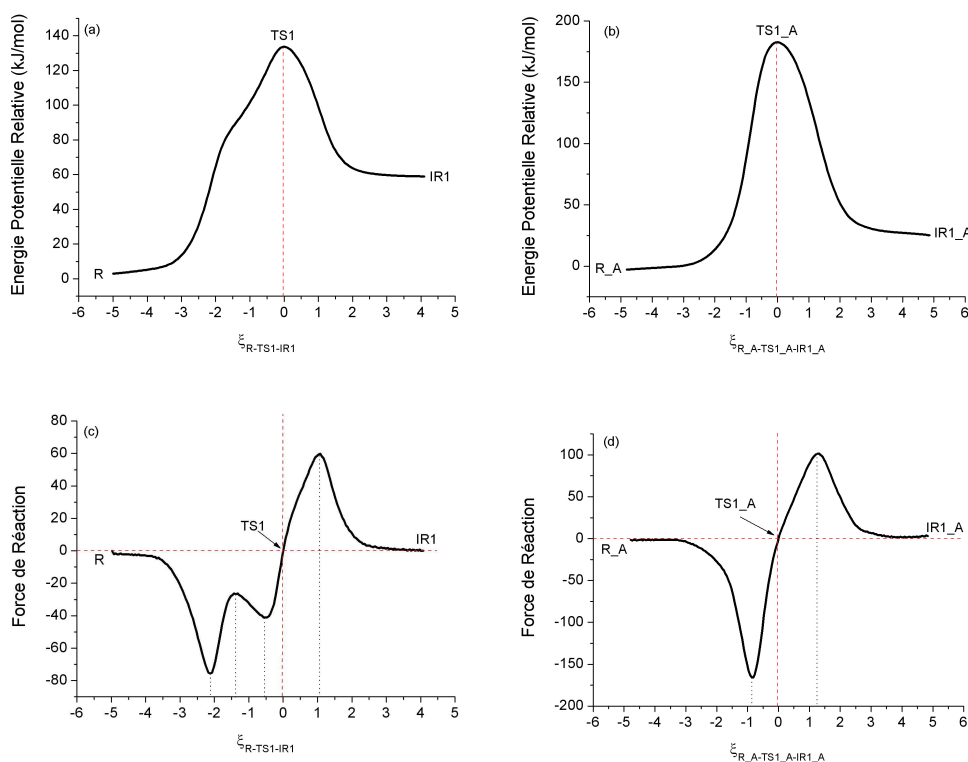


Figure 6-2. Profils d'énergie potentielle (a et b) et de force de réaction (c et d) associés aux étapes élémentaires R-TS1-IR1 (a et c) et R_A-TS1_A-IR1_A (b et d).

Bien que les deux étapes mettent chacune en jeu un mécanisme concerté, l'addition nucléophile d'une seule molécule d'eau en C4 du tautomère imine de la cytosine, sans assistance, apparaît bien plus synchrone que l'addition d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine canonique assistée d'une seconde molécule d'eau. Afin de le vérifier, l'évolution de quelques paramètres structuraux et électroniques fortement modifiés au cours de ces deux étapes ont été étudiés.

6.1.1. Analyse du profil des paramètres structuraux et électroniques

Au cours de l'étape élémentaire R_A-TS1_A-IR1_A, H8a est transféré d'O8 vers N4 et une liaison est créée entre C4 et O8. Afin d'étudier la synchronicité de ces différents processus, l'évolution des distances H8a-O8, H8a-N4, C4-O8 et C4-N4 au cours de l'étape a été analysée. Elles sont représentées sur la Figure 6-3. Quant à la Figure 6-4, elle représente l'évolution de la population électronique en H8a et celle de la population électronique de recouvrement entre C4 et N4.⁴

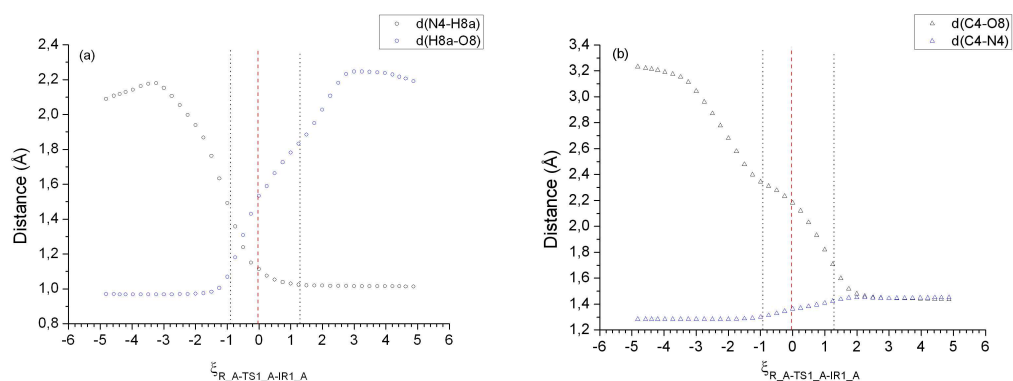


Figure 6-3. Evolution des distances N4-H8a (a), H8a-O8 (a), C4-N4 et O8-C4 (b) au cours de l'étape élémentaire R1_A-TS1_A-IR1_A. La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1_A et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

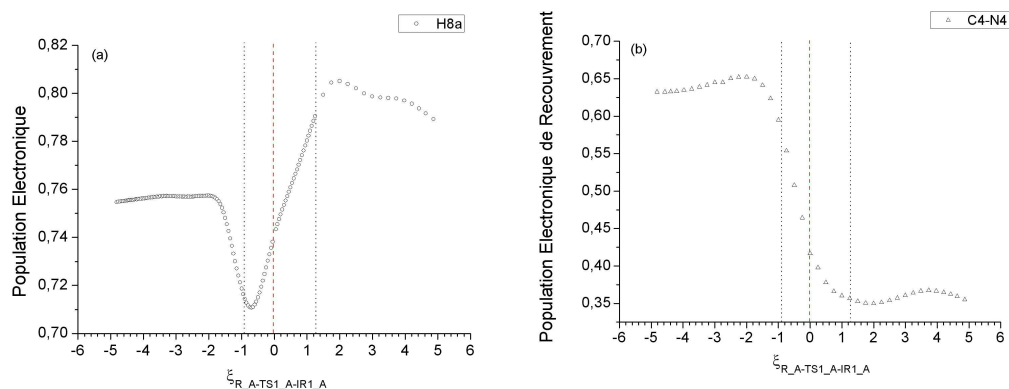


Figure 6-4. Evolution de la population électronique en H8a (a) et de la population électronique de recouvrement entre C4 et N4 (b) au cours de l'étape élémentaire R_A-TS1_A-IR1_A, selon une analyse de population de Mulliken. La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1 et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

Avant $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = -0,9$, les distances H8a-N4 et C4-O8 diminuent tandis que les distances H8a-O8 et C4-N4 restent sensiblement constantes. La molécule d'eau s'approche du tautomère imine de la cytosine afin de s'orienter correctement pour permettre les transferts électroniques qui vont conduire au transfert de H8a ainsi qu'à la création de la liaison C4-O8.

Entre $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = -0,9$ et $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = +1,3$, la distance H8a-O8 augmente tandis que la distance entre H8a et N4 continue de diminuer. Le transfert de H8a est en cours. Cela se traduit notamment par la présence d'un minimum de la population électronique en H8a autour de $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = -0,7$. Quant à la liaison C4-O8, elle est en cours de formation puisque la population électronique de recouvrement entre C4 et N4 chute, traduisant la transformation de la double liaison en simple liaison, et que la distance C4-N4 augmente alors que la distance C4-O8 diminue.

Après $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = +1,3$, les distances N4-H8a, C4-O8 et C4-N4 se stabilisent. Quant à la distance H8a-O8 elle continue d'augmenter avant de se stabiliser à son tour, traduisant une rotation du groupement hydroxyle par rapport au groupement amino. L'addition nucléophile en tant que telle est donc terminée. Cela est confirmé par la relative constance de la population électronique en H8a et de la population électronique de recouvrement entre C4 et N4.

Ainsi, en accord avec ce qui est suggéré par Toro-Labbé *et al.*⁵, la zone des réactants se situe avant le minimum de force de réaction, et la zone des produits après le maximum de force. C'est entre

les deux que se produisent les transferts électroniques responsables du transfert de H8a et de la formation de la liaison C4-O8.

La question se pose alors de savoir ce qu'il en est pour l'étape élémentaire R-TS1-IR1 qui présente 4 extrema de force de réaction et donc 5 zones. Comme on peut le voir sur la Figure 6-1, au cours de l'étape, H7a est transféré de O7 vers N3, H8a de O8 vers O7, et une liaison est formée entre C4 et O8. L'évolution des distances H7a-O7, H7a-N3, H8a-O8, H8a-O7, C4-O8 et C4-N3 a été étudiée, de même que l'évolution des populations électroniques en H7a et H8a ainsi que la population électronique de recouvrement entre C4 et N4. Elles sont représentées sur les Figures 6-5 et 6-6.⁴

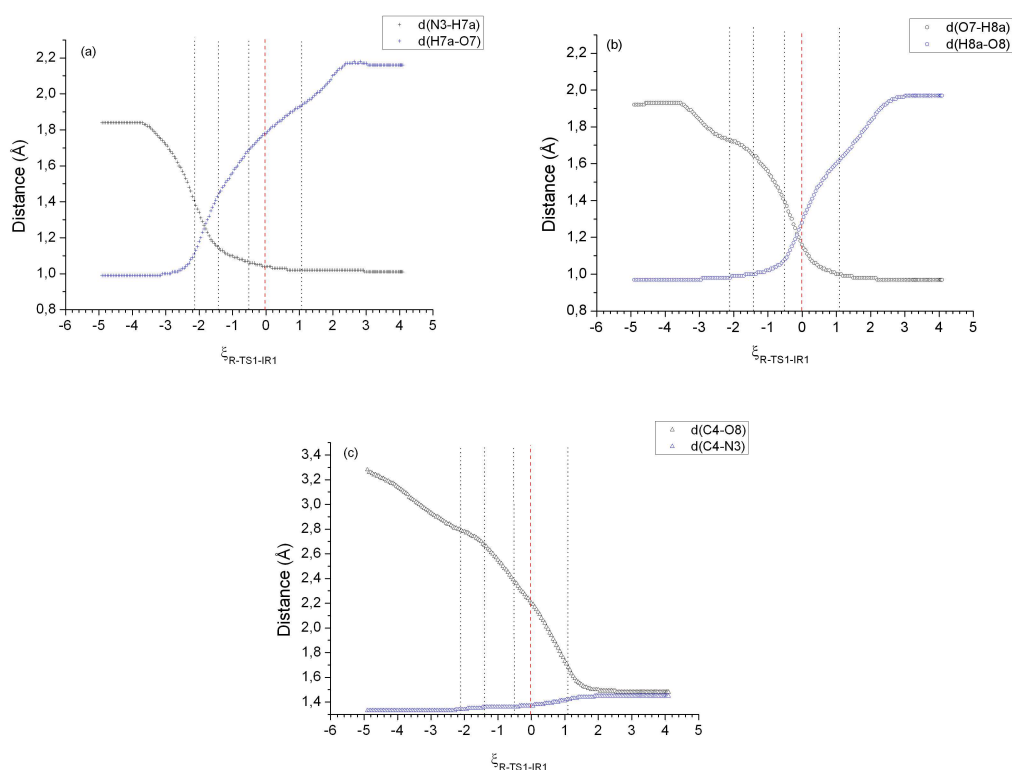


Figure 6-5. Evolution des distances N3-H7a (a), H7a-O7 (a), O7-H8a (b), H8a-O8 (b), O8-C4 (c) et C4-N3 (c) au cours de l'étape élémentaire R-TS1-IR1. La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1 et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

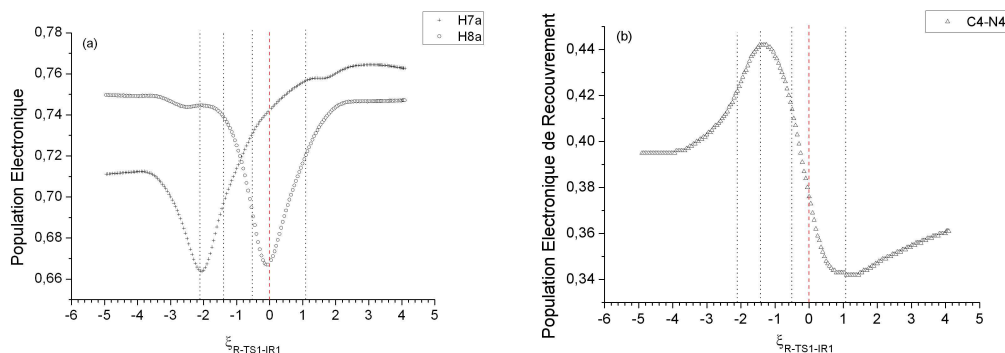


Figure 6-6. Evolution de la population électronique des atomes H7a et H8a (a) et de la population électronique de recouvrement entre C4 et N4 (b) au cours de l'étape élémentaire R-TS1-IR1, selon une analyse de population de Mulliken. La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1 et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

Avant $\xi_{R-TS1-IR1} = -2,1$, les distances entre N3 et H7a, O7 et H8a, et C4 et O8 diminuent fortement alors que celles entre O7 et H7a, O8 et H8a, et C4 et N3 restent sensiblement constantes. Les trois molécules composant le complexe R s'approchent donc les unes des autres afin de se positionner correctement les unes par rapport aux autres pour que les différents transferts électroniques à venir puissent avoir lieu.

Entre $\xi_{R-TS1-IR1} = -2,1$ et $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,4$, la distance N3-H7a diminue alors que celle entre H7a et O7 augmente. Le transfert de H7a a lieu. Les distances O7-H8a et C4-O8 continuent de diminuer tandis que les distances O8-H8a et C4-N3 restent constantes. La molécule d'eau qui va attaquer le carbone C4 de la cytosine continue de s'approcher de cette dernière de façon à avoir le placement adéquat pour qu'aient lieu le transfert de H8a et la création de la liaison C4-O8.

Entre $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,4$ et $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,5$, la distance entre O7 et H8a diminue alors que la distance entre O8 et H8a reste sensiblement inchangée. Les deux molécules d'eau se positionnent l'une par rapport à l'autre pour permettre le transfert de H8a. La population électronique de recouvrement entre C4 et N4 commence à diminuer, indiquant que la liaison C4-O8 commence à se former. La distance entre N3 et H7a diminue très lentement indiquant que le transfert de H7a touche à sa fin.

Entre $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,5$ et $\xi_{R-TS1-IR1} = +1,1$, la distance entre O7 et H8a continue de diminuer alors que celle entre O8 et H8a augmente, indiquant que le transfert de H8a est en cours. La population électronique de recouvrement entre C4 et N4 est toujours en pleine diminution, indiquant que la

liaison C4-O8 est toujours en cours de formation. La distance entre N3 et H7a est sensiblement constante, indiquant que le transfert de H7a est achevé.

Après $\xi_{R-TS1-IR1} = +1,1$, les distances H7a-O7 et H8a-O8 continuent d'augmenter. Quant aux distances C4-O8, C4-N3, N3-H7a et O7-H8a elles restent sensiblement constantes. La réaction chimique en tant que telle est donc terminée et les deux produits – le dérivé de la cytosine et la molécule d'eau – s'éloignent l'un de l'autre.

La zone des réactants semble donc se situer avant le premier minimum de force de réaction et la zone des produits après le deuxième maximum de force de réaction. Le transfert de H7a a lieu entre le premier et le deuxième minimum et le transfert de H8a entre le deuxième minimum et le deuxième maximum. Les deux transferts de protons semblent donc successifs. Quant à la liaison C4-O8, elle se forme essentiellement entre les deux maxima de force de réaction. Ceci est résumé sur la Figure 6-7.

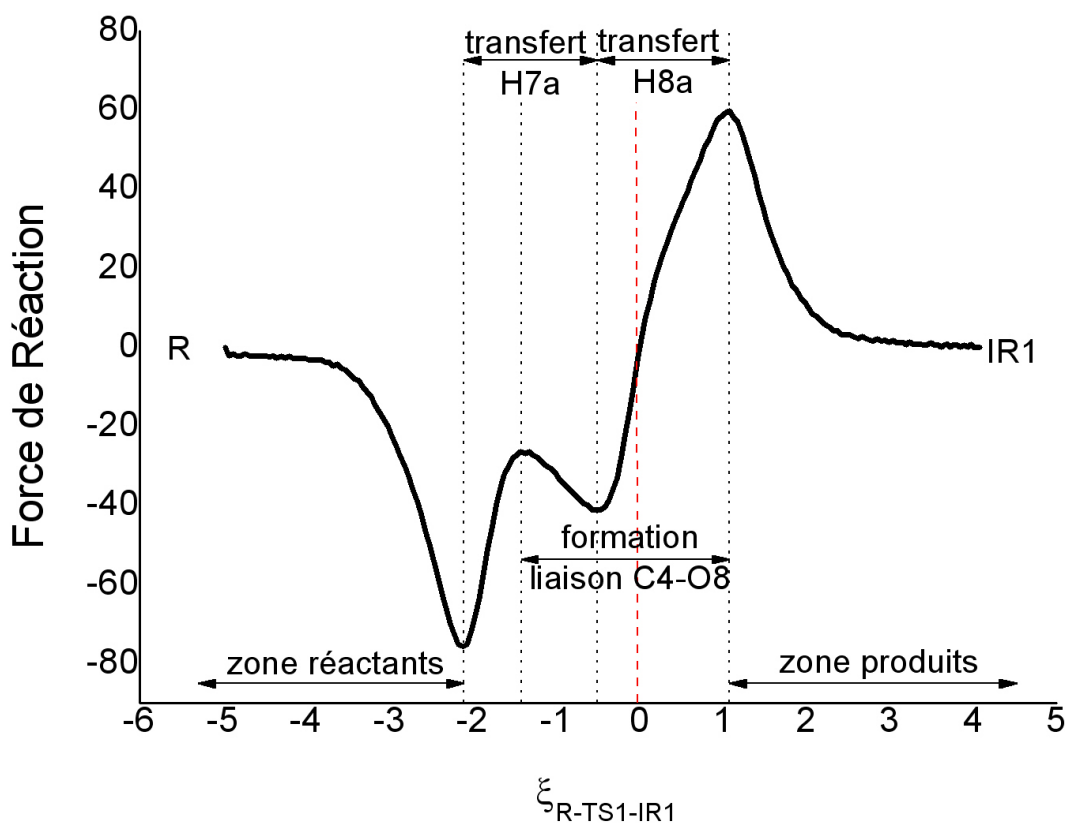


Figure 6-7. Identification des différentes zones de force de réaction de l'étape élémentaire R-TS1-IR1.

De façon analogue à ce qui se passe avec un profil de force de réaction « classique », le profil de force de l'étape R-TS1-IR1 permet donc d'identifier facilement ce qui peut être appelée la zone des

réactants et la zone des produits. En revanche, il apparaît difficile de donner un sens à chacune des trois zones centrales. En effet, elles semblent résulter du recouvrement des différents processus composant l'étape élémentaire.

L'enchaînement relatif des différents processus composant l'étape R-TS1-IR1 étant connu, les profils de réaction du potentiel chimique, de la dureté chimique et de l'indice global d'électrophilie ont été étudiés et comparés à ceux caractérisant l'étape R_A-TS1_A-IR1_A avec les objectifs suivants : déterminer dans ces profils ce qui est particulier au caractère asynchrone de l'étape et étudier les conséquences de l'asynchronicité sur le suivi ou non de deux principes de réactivité : le Principe de Dureté Maximum et le Principe d'Electrophilie Minimum.

6.1.2. Analyse du profil de potentiel chimique

La Figure 6-8 présente le profil de potentiel chimique associé à chacune des étapes R-TS1-IR1 (Figure 6-8.a) et R_A-TS1_A-IR1_A (Figure 6-8.b). Il a été évalué à partir de l'équation (4-120), *i.e* en négligeant la relaxation orbitale. En effet, il a pu être observé dans plusieurs cas que la prise en compte ou non de la relaxation orbitale modifie les valeurs de potentiel chimique (et de dureté chimique) mais ne modifie pas le profil général de réaction.

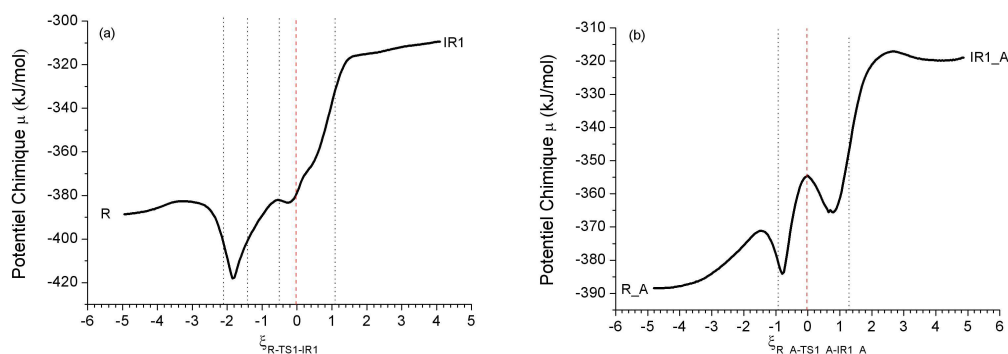


Figure 6-8. Evolution du potentiel chimique au cours des étapes élémentaires R-TS1-IR1 (a) et R_A-TS1_A-IR1_A (b). La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1_A et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

En cohérence avec le degré de ressemblance élevé des deux étapes élémentaires, et en particulier de leurs réactants et produits respectifs, on peut remarquer que R et R_A ont des potentiels chimiques très voisins, de même que IR1 et IR1_A. Les potentiels chimiques de ces derniers sont plus élevés que ceux des réactants associés. Ceci est en accord avec le fait qu'au cours de chacune

des deux étapes, la cytosine subit une attaque nucléophile qui la transforme en un dérivé globalement moins électrophile.

Bien que globalement croissants, les deux profils présentent plusieurs extrema. Un tel comportement a déjà été reporté dans la littérature.⁵ Il a alors été suggéré que ce pouvait être un indicateur d'interactions spécifiques mises en jeu en différents points du chemin de réaction. Le profil associée à l'étape R-TS1-IR1 présente un premier minimum relatif autour de $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,9$ et celui associé à l'étape R_A-TS1_A-IR1_A autour de $\xi_{R_A-TS1_A-IR1_A} = -0,9$. Cela semble correspondre respectivement au minimum de population électronique en H7a et au minimum de population électronique en H8a. Il semble donc qu'un transfert de proton se traduise par un minimum relatif de potentiel chimique.

6.1.3. Analyse du profil de dureté chimique

La Figure 6-9 présente le profil de dureté chimique associé à l'étape R-TS1-IR1 ainsi que celui associé à l'étape R_A-TS1_A-IR1_A. Comme le potentiel chimique, elle a été évaluée en négligeant la relaxation orbitale, à partir de l'équation (4-121).

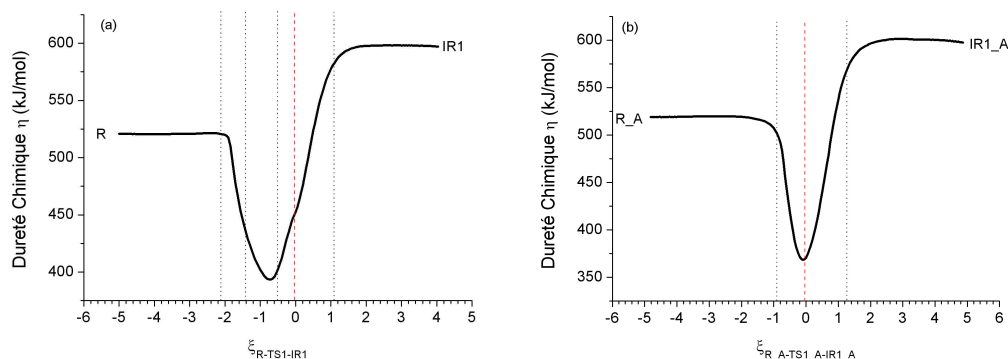


Figure 6-9. Evolution de la dureté chimique au cours des étapes élémentaires R-TS1-IR1 (a) et R_A-TS1_A-IR1_A (b). La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition TS1_A et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

De façon analogue à ce qui a été observé précédemment en termes de potentiel chimique, on peut remarquer que R et R_A ont une dureté chimique semblable, de même que IR1 et IR1_A.

Les deux profils sont constants dans la zone des réactants et dans la zone des produits et présentent un minimum de dureté dans la zone intermédiaire. On peut noter que dans le cas de l'étape R_A-TS1_A-IR1_A, ce minimum est localisé exactement au niveau de l'état de transition, en accord avec le Principe de Dureté Maximum,⁶ tandis que dans le cas de l'étape R-TS1-IR1, il est situé

avant, à $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,7$. On notera également que ce minimum de dureté est plus bas dans le cas de l'étape $R_A-TS1_A-IR1_A$ que dans celui de l'étape $R-TS1-IR1$. $TS1$ est donc plus mou que $TS1_A$. Ces deux derniers points semblent liés au caractère asynchrone de l'étape élémentaire $R-TS1-IR1$.

6.1.4. Analyse du profil d'indice global d'électrophilie

Il a été vu précédemment que parallèlement au Principe de Dureté Maximum,⁶ un autre principe de réactivité a été proposé : le Principe d'Electrophilie Minimum.⁸ Selon ce dernier, au cours d'une réaction chimique, le pouvoir électrophile du système doit passer par un maximum à l'état de transition. Le profil d'indice global d'électrophilie⁹ se déduit aisément du profil de potentiel chimique et de celui de dureté chimique, grâce à la relation (4-106). La Figure 6-10 présente le profil de l'indice global d'électrophilie pour chacune des deux étapes élémentaires $R-TS1-IR1$ et $R_A-TS1_A-IR1_A$.

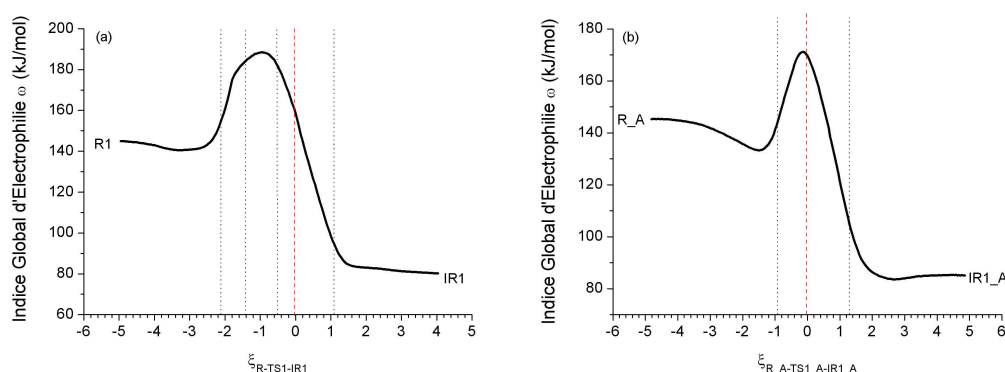


Figure 6-10. Evolution de l'indice global d'électrophilie au cours des étapes élémentaires $R-TS1-IR1$ (a) et $R_A-TS1_A-IR1_A$ (b). La ligne verticale rouge indique la coordonnée de l'état de transition $TS1_A$ et les lignes verticales en pointillés noirs les coordonnées des extrema de force de réaction.

On peut remarquer que si les deux profils présentent un maximum de l'indice global d'électrophilie, le Principe d'Electrophilie Minimum n'est respecté que dans le cas de l'étape élémentaire $R_A-TS1_A-IR1_A$. En effet, le profil relatif à l'étape $R-TS1-IR1$ présente un maximum à $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,0$, *i.e* avant l'état de transition, et légèrement avant la coordonnée correspondant au minimum de dureté ($\xi_{R-TS1-IR1} = -0,7$) (voir Figure 6-9a).

Alors que le maximum d'énergie potentielle le long de l'étape élémentaire $R_A-TS1_A-IR1_A$ coïncide exactement avec le minimum de dureté chimique et le maximum d'indice global

d'électrophilie, ce n'est pas le cas pour l'étape élémentaire R-TS1-IR1. En effet, dans le cas de cette dernière étape, les trois points sont distincts.

Bien que globalement les profils de réaction de propriétés globales et locales du système, associées aux étapes élémentaires R-TS1-IR1 et R_A-TS1_A-IR1_A soient très ressemblants, ceux associés à l'étape élémentaire fortement asynchrone R-TS1-IR1 se distinguent par :

- *un profil de force de réaction à 4 extrema, très différent du profil universel,*
- *une absence de coïncidence entre l'état de transition, le minimum de dureté et le maximum de l'indice global d'électrophilie.*

6.2. Eléments théoriques pour la décomposition d'une étape élémentaire en plusieurs processus plus simples

Afin de mieux comprendre ce qui se passe au cours d'une réaction élémentaire mettant en jeu un mécanisme concerté, et en particulier avec pour objectif d'arriver à rationaliser le profil de force de réaction à 4 extrema et le profil de dureté à minimum décalé par rapport à l'état de transition, un modèle est proposé, qui rend compte de la simultanéité des différents processus primitifs composant une étape élémentaire à mécanisme concerté. La première étape consiste à modéliser un processus primitif puis la suivante à modéliser la simultanéité de deux processus primitifs.

6.2.1. Modélisation d'un processus primitif

Considérons une réaction chimique correspondant à un processus primitif. Soit ξ la coordonnée de réaction intrinsèque associée à ce processus. Notons ξ_{TS} la coordonnée de l'état de transition. La position du réactant est définie par $\xi \rightarrow -\infty$, et celle du produit par $\xi \rightarrow +\infty$.

6.2.1.1. Profil d'énergie potentielle

Le profil d'énergie potentielle $V(\xi)$ peut être modélisé de la façon suivante :

$$V : \xi \rightarrow \begin{cases} V(R) + \Delta V^\ddagger \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda}\right) & \text{si } \xi < \xi_{TS} \\ V(R) + \Delta V^\circ + (\Delta V^\ddagger - \Delta V^\circ) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda\left(1 - \frac{\Delta V^\circ}{\Delta V^\ddagger}\right)}\right) & \text{si } \xi > \xi_{TS} \end{cases} \quad (6-1)$$

où $V(R)$ est l'énergie potentielle du réactif, ΔV° l'énergie potentielle de réaction et ΔV^\ddagger l'énergie potentielle d'activation. En effet :

$$\lim_{\xi \rightarrow -\infty} V(\xi) = V(R) \quad (6-2)$$

$$\lim_{\xi \rightarrow +\infty} V(\xi) = V(R) + \Delta V^\circ \quad (6-3)$$

$$V(\xi_{TS}) = V(R) + \Delta V^\ddagger \quad (6-4)$$

Quant à λ c'est un paramètre positif traduisant le caractère plus ou moins large de la barrière d'énergie potentielle.

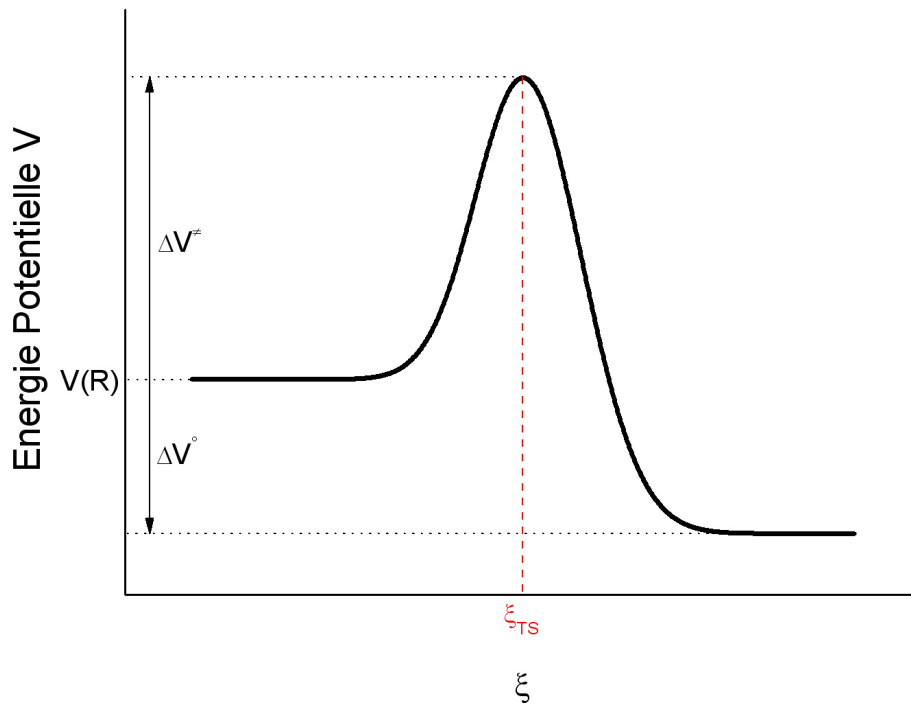


Figure 6-11. Profil d'énergie potentielle obtenue par application du modèle (6-1)

6.2.1.2. Profil de force de réaction

Le profil de force de réaction est alors obtenu par dérivation de (6-1) par rapport à la ξ :

$$F : \xi \rightarrow \begin{cases} 2\Delta V^\ddagger \frac{\xi - \xi_{TS}}{\lambda} \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda}\right) \text{ si } \xi < \xi_{TS} \\ 2\Delta V^\ddagger \frac{\xi - \xi_{TS}}{\lambda} \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda\left(1 - \frac{\Delta V^\circ}{\Delta V^\ddagger}\right)}\right) \text{ si } \xi > \xi_{TS} \end{cases} \quad (6-5)$$

Selon (6-5), la force de réaction s'annule au niveau du réactant, de l'état de transition, et du produit. En effet, on peut vérifier que :

$$\lim_{\xi \rightarrow -\infty} F(\xi) = 0 \quad (6-6)$$

$$\lim_{\xi \rightarrow +\infty} F(\xi) = 0 \quad (6-7)$$

$$F(\xi_{TS}) = 0 \quad (6-8)$$

De plus, la force de réaction est bien négative durant la phase d'activation définie par $\xi \leq \xi_{TS}$, et positive pendant la phase de relaxation $\xi \geq \xi_{TS}$.

6.2.1.3. Extrema du profil de force de réaction

Avec la définition du profil de force de réaction donnée par (6-5), le profil de la dérivée de la force de réaction par rapport à la coordonnée intrinsèque de réaction est donnée par :

$$\frac{dF}{d\xi} : \xi \rightarrow \begin{cases} 2\frac{\Delta V^\ddagger}{\lambda} \left[1 - 2\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda}\right] \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda}\right) \text{ si } \xi < \xi_{TS} \\ 2\frac{\Delta V^\ddagger}{\lambda} \left[1 - 2\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda\left(1 - \frac{\Delta V^\circ}{\Delta V^\ddagger}\right)}\right] \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS})^2}{\lambda\left(1 - \frac{\Delta V^\circ}{\Delta V^\ddagger}\right)}\right) \text{ si } \xi > \xi_{TS} \end{cases} \quad (6-9)$$

On en déduit facilement la position des extrema du profil de force de réaction. L'un se situe dans la phase d'activation à ξ_{forcemin} , défini par l'équation (6-10), et un second durant la phase de relaxation à ξ_{forcemax} , défini par l'équation (6-11). On peut vérifier que le premier correspond à un

minimum et le second à un maximum. Ceci est mis en évidence sur la Figure 6-12 qui représente l'allure du profil de force de réaction obtenu par application de (6-5).

$$\xi_{\text{forcemin}} = \xi_{TS} - \sqrt{\frac{\lambda}{2}} \quad (6-10)$$

$$\xi_{\text{forcemax}} = \xi_{TS} + \sqrt{\frac{\lambda \left(1 - \frac{\Delta V^\circ}{\Delta V^\ddagger}\right)}{2}} \quad (6-11)$$

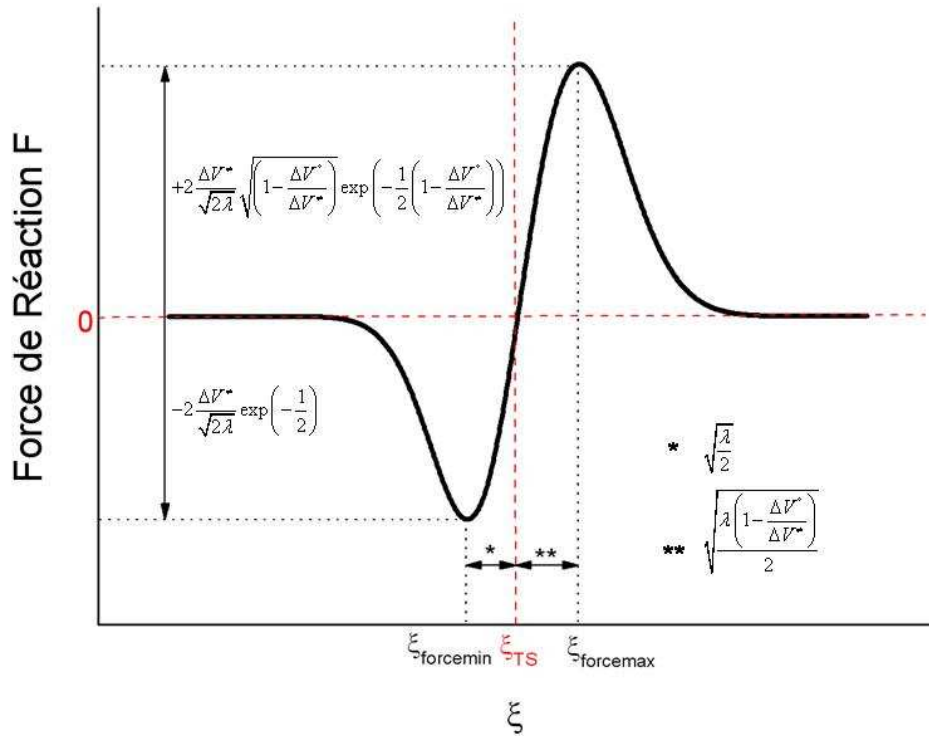


Figure 6-12. Profil de force de réaction obtenu par application du modèle (6-5)

6.2.2. Modélisation de la simultanéité de deux processus primitifs

Supposons que tous les processus simples composant une étape élémentaire puissent être décrits par le modèle précédent. Le profil d'énergie potentielle de l'étape correspond alors à la somme des profils de chaque processus.

Considérons le cas d'une réaction composée de deux processus simples. Soit ξ la coordonnée intrinsèque de la réaction. Soit ξ_{TS1} la coordonnée de l'état de transition du processus 1 et ξ_{TS2} celle de l'état de transition du processus 2. Si $\xi_{TS1} = \xi_{TS2}$, les deux processus sont synchrones ; si

$\xi_{TS1} \neq \xi_{TS2}$, ils sont asynchrones. Considérons arbitrairement que $\xi_{TS1} \leq \xi_{TS2}$. Le profil d'énergie potentielle $V(\xi)$ de la réaction est la somme de la contribution $V_1(\xi)$ due au processus 1 et de la contribution $V_2(\xi)$ due au processus 2, ce qui se traduit par :

$$V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi) \quad (6-12)$$

On peut définir trois zones le long de la coordonnée de réaction. Avant ξ_{TS1} les processus 1 et 2 sont chacun dans leur phase d'activation. Entre ξ_{TS1} et ξ_{TS2} , le processus 1 est dans sa phase de relaxation tandis que le processus 2 est toujours dans sa phase d'activation. Après ξ_{TS2} , les processus 1 et 2 sont dans leur phase de relaxation. En reprenant les mêmes notations que précédemment pour les différents paramètres intervenant dans l'expression de l'énergie potentielle de chaque processus, et en les indiquant par 1 ou 2 selon le processus auquel ils se rapportent, le profil d'énergie potentielle de l'étape est donné par :

- pour $\xi < \xi_{TS1}$:

$$V(\xi) = V_1(R) + V_2(R) + \Delta V_1^\ddagger \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1}\right) + \Delta V_2^\ddagger \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2}\right) \quad (6-13)$$

- pour $\xi_{TS1} < \xi < \xi_{TS2}$:

$$V(\xi) = V_1(R) + V_2(R) + \Delta V_1^\circ + (\Delta V_1^\ddagger - \Delta V_1^\circ) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1 \left(1 - \frac{\Delta V_1^\circ}{\Delta V_1^\ddagger}\right)}\right) + \Delta V_2^\ddagger \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2}\right) \quad (6-14)$$

- pour $\xi_{TS2} < \xi$:

$$V(\xi) = V_1(R) + V_2(R) + \Delta V_1^\circ + \Delta V_2^\circ + (\Delta V_1^\ddagger - \Delta V_1^\circ) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1 \left(1 - \frac{\Delta V_1^\circ}{\Delta V_1^\ddagger}\right)}\right) + (\Delta V_2^\ddagger - \Delta V_2^\circ) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2 \left(1 - \frac{\Delta V_2^\circ}{\Delta V_2^\ddagger}\right)}\right) \quad (6-15)$$

Quant à la force de réaction, elle est donnée par :

- pour $\xi < \xi_{TS1}$:

$$F(\xi) = 2 \frac{\Delta V_1^\ddagger}{\lambda_1} (\xi - \xi_{TS1}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1}\right) + 2 \frac{\Delta V_2^\ddagger}{\lambda_2} (\xi - \xi_{TS2}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2}\right) \quad (6-16)$$

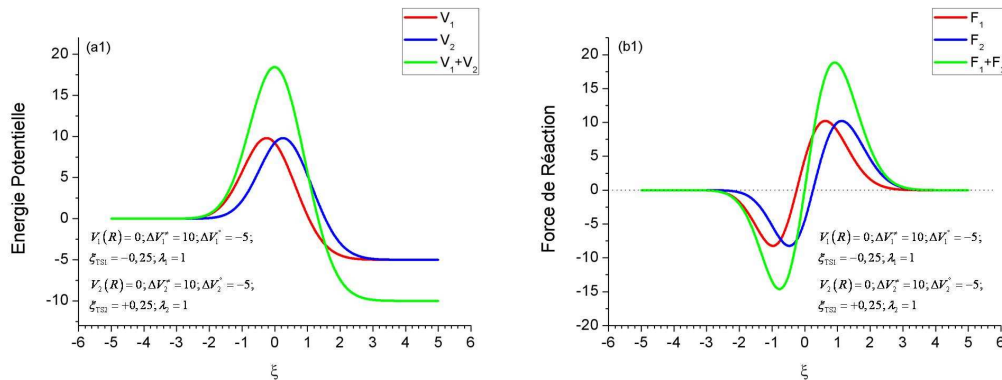
- pour $\xi_{TS1} < \xi < \xi_{TS2}$:

$$F(\xi) = 2 \frac{\Delta V_1^\ddagger}{\lambda_1} (\xi - \xi_{TS1}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1 \left(1 - \frac{\Delta V_1^\circ}{\Delta V_1^\ddagger}\right)}\right) + 2 \frac{\Delta V_2^\ddagger}{\lambda_2} (\xi - \xi_{TS2}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2}\right) \quad (6-17)$$

- pour $\xi_{TS2} < \xi$:

$$F(\xi) = 2 \frac{\Delta V_1^\ddagger}{\lambda_1} (\xi - \xi_{TS1}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS1})^2}{\lambda_1 \left(1 - \frac{\Delta V_1^\circ}{\Delta V_1^\ddagger}\right)}\right) + 2 \frac{\Delta V_2^\ddagger}{\lambda_2} (\xi - \xi_{TS2}) \exp\left(-\frac{(\xi - \xi_{TS2})^2}{\lambda_2 \left(1 - \frac{\Delta V_2^\circ}{\Delta V_2^\ddagger}\right)}\right) \quad (6-18)$$

Dans le cas de deux processus asynchrones, selon la valeur relative des différents paramètres, quatre types de profils peuvent être obtenus pour $V(\xi)$, associés à quatre types de profils pour la force de réaction. Ils sont représentés sur la Figure 6-13. A gauche sont représentés les profils d'énergie potentielle, et à droite les profils de force de réaction associés. Les courbes rouges et bleues sont respectivement représentatives des processus 1 et 2. Quant aux courbes vertes, elles correspondent à la somme des processus 1 et 2.



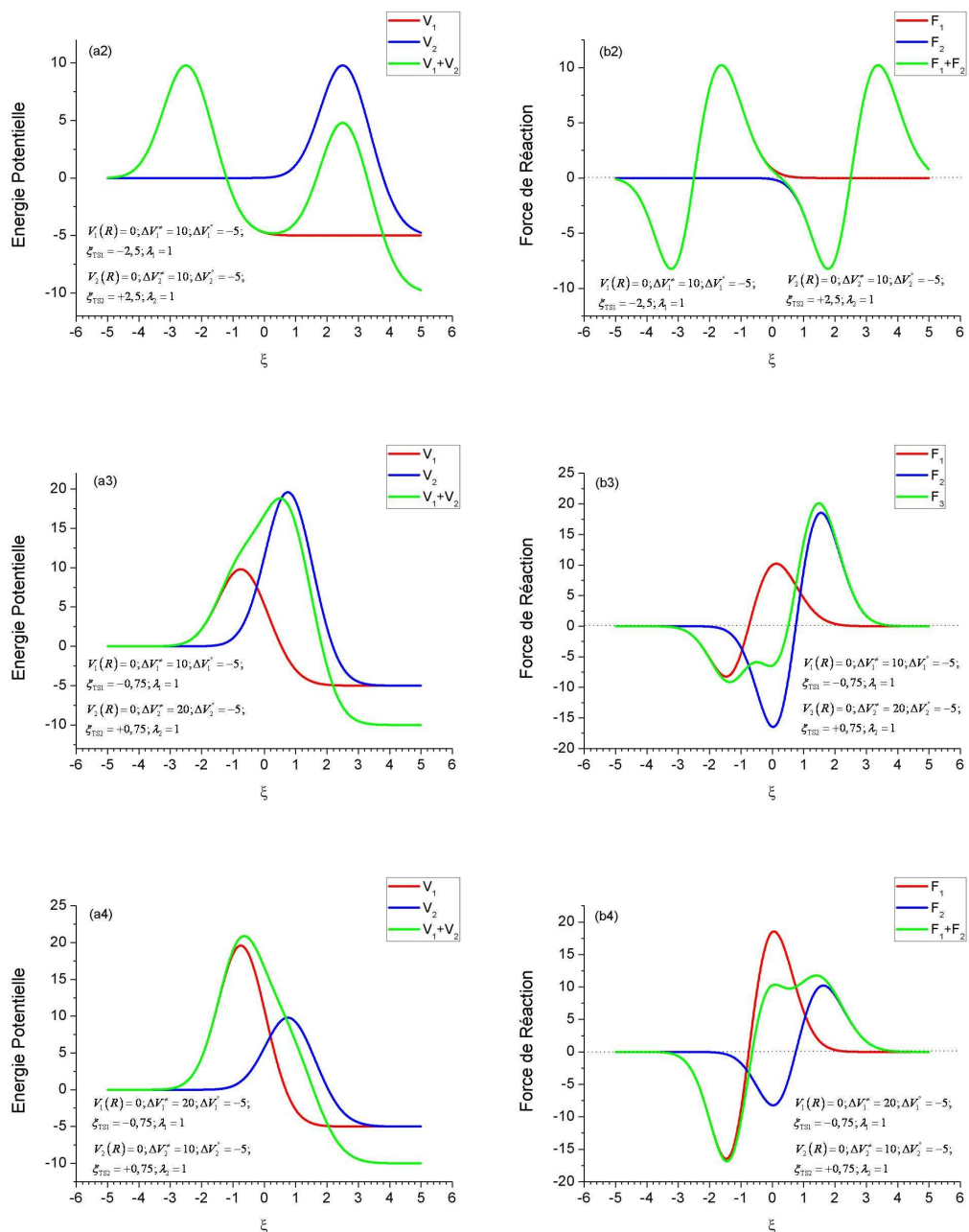


Figure 6-13. Quelques exemples de profils d'énergie potentielle et de force de réaction obtenus par application du modèle décrit par les équations (6-13)-(6-15). Chaque profil d'énergie potentielle est associé au profil de force de réaction situé directement à sa droite. Les valeurs des paramètres utilisés pour l'obtention des différents profils sont indiquées dans chaque cas. Les profils rouges caractérisent le processus 1, les profils bleus le processus 2, et les profils verts, la somme des deux processus.

Les profils d'énergie potentielle $V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi)$ des Figures 6-13.a1, 6-13.a3 et 6-13.a4 présentent un seul maximum le long de la coordonnée intrinsèque de réaction, situé entre ξ_{TS1} et ξ_{TS2} . Ainsi, ces profils sont ceux d'une étape élémentaire mettant en jeu un mécanisme concerté.

Le maximum d'énergie potentielle, à une coordonnée qui sera notée ξ_{TS} , correspond donc à l'état de transition « apparent » de l'étape. Les profils de force de réaction $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ des Figures 6-13.b1, 6-13.b3 et 6-13.b4 s'annulent donc une seule fois le long du chemin de réaction, à ξ_{TS} .

Au contraire, le profil d'énergie potentielle $V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi)$ de la Figure 6-13.a2 présente deux maxima et correspond donc au profil de deux étapes élémentaires successives. Ainsi le profil de force de réaction $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ de la Figure 6-13.b2 s'annule deux fois.

Les profils $V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi)$ et $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ des Figures 6-13.a1 et 6-13.b1 sont semblables aux profils d'énergie potentielle et de force de réaction considérés comme « universels » pour une étape élémentaire. En effet, le profil d'énergie potentielle présente un seul maximum le long de la coordonnée de réaction, et le profil de force de réaction 2 extrema : 1 minimum pendant la phase d'activation apparente et un maximum pendant la phase de relaxation apparente.

Les profils $V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi)$ des Figures 6-13.a3 et 6-13.a4, bien que caractéristiques d'une étape élémentaire, présentent un épaulement, respectivement avant ou après l'état de transition apparent de l'étape. Les profils de force de réaction $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ associés, représentés sur les Figures 6-13.b3 et 6-13.b4 présentent donc non pas 2 mais 4 extrema : 2 minima et 2 maxima. Ainsi, si au vu du nombre de fois où la force de réaction s'annule, les profils $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ des Figures 6-13.b3 et 6-13.b4 ressemblent au profil $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ de la Figure 6-13.b1 caractéristique d'une étape élémentaire, au vu du nombre d'extrema, ils ressemblent davantage au profil $F(\xi) = F_1(\xi) + F_2(\xi)$ de la Figure 6-13.b2, caractéristique de deux étapes élémentaires successives.

Dans les cas où la somme des deux processus conduit à une seule étape élémentaire, une partie de la relaxation du processus 1 compense une partie de l'activation nécessaire au processus 2. Il y a en effet tout un domaine, défini par $\xi_{TS1} \leq \xi \leq \xi_{TS2}$, où la force de réaction du processus 1 (rouge) est positive tandis que la force de réaction du processus 2 (bleu) est négative. L'étape est d'autant plus facile que le recouvrement du profil de force de réaction de chacun des deux processus dans cette zone est important. En effet, cela revient à minimiser le travail à fournir pour l'activation du mécanisme concerté.

6.2.3. Principes de réactivité dans le cas d'un mécanisme concerté asynchrone

Dans le cas d'un processus primitif seul, en supposant que le Principe de Dureté Maximum est vérifié et donc que la dureté chimique passe par un minimum à l'état de transition, de coordonnée intrinsèque de réaction ξ_{TS} , par application d'une approximation harmonique au voisinage de ξ_{TS} , on peut donc écrire que :

$$V(\xi) \approx (V(R) + \Delta V^\ddagger) - \frac{\Delta V^\ddagger}{\lambda} (\xi - \xi_{TS})^2 \quad (6-19)$$

$$\text{et } \eta(\xi) \approx \eta(\xi_{TS}) + a(\xi - \xi_{TS})^2; a > 0 \quad (6-20)$$

d'où :

$$\eta(\xi) \approx -\frac{a\lambda}{\Delta V^\ddagger} V(\xi) + \left[\eta(\xi_{TS}) + \frac{a\lambda}{\Delta V^\ddagger} (V(R) + \Delta V^\ddagger) \right] \quad (6-21)$$

Ceci implique entre autre que :

$$\frac{d\eta(\xi)}{d\xi} \approx -\frac{a\lambda}{\Delta V^\ddagger} \frac{dV(\xi)}{d\xi} \quad (6-22)$$

En considérant maintenant le cas d'un mécanisme concerté composé de deux processus, l'énergie potentielle et la dureté chimique peuvent être exprimées comme la somme des contributions de chacun des deux processus.

$$V(\xi) = V_1(\xi) + V_2(\xi) \quad (6-23)$$

$$\eta(\xi) = \eta_1(\xi) + \eta_2(\xi) \quad (6-24)$$

En supposant que le Principe de Dureté Maximum soit vérifié pour chacun des deux processus primitifs, au voisinage de ξ_{TS1} on a :

$$\frac{d\eta_1(\xi)}{d\xi} \approx -\frac{a_1\lambda_1}{\Delta V_1^\ddagger} \frac{dV_1(\xi)}{d\xi} \quad (6-25)$$

De façon analogue, au voisinage de ξ_{TS2} :

$$\frac{d\eta_2(\xi)}{d\xi} \approx -\frac{a_2\lambda_2}{\Delta V_2^\ddagger} \frac{dV_2(\xi)}{d\xi} \quad (6-26)$$

Dans le cas d'un mécanisme concerté, on a $\xi_{TS1} \approx \xi_{TS2} \approx \xi_{TS}$ où ξ_{TS} est la coordonnée de l'état de transition apparent de l'étape élémentaire. Au voisinage de ce dernier, on peut donc considérer que les expressions (6-25) et (6-26) sont valides. On a alors :

$$\frac{d\eta(\xi)}{d\xi} = \frac{d\eta_1(\xi)}{d\xi} + \frac{d\eta_2(\xi)}{d\xi} = -\frac{a_1\lambda_1}{\Delta V_1^\ddagger} \frac{dV_1(\xi)}{d\xi} - \frac{a_2\lambda_2}{\Delta V_2^\ddagger} \frac{dV_2(\xi)}{d\xi} \quad (6-27)$$

$$\frac{d\eta(\xi)}{d\xi} = 0 \Leftrightarrow \frac{a_1\lambda_1}{\Delta V_1^\ddagger} \frac{dV_1(\xi)}{d\xi} = -\frac{a_2\lambda_2}{\Delta V_2^\ddagger} \frac{dV_2(\xi)}{d\xi} \quad (6-28)$$

Dans le cas d'un mécanisme concerté parfaitement synchrone on a $\xi_{TS1} = \xi_{TS2} = \xi_{TS}$ donc la relation (6-28) est vérifiée à l'état de transition apparent de l'étape élémentaire.

Dans le cas plus général d'un mécanisme concerté asynchrone ($\xi_{TS1} \neq \xi_{TS2} \neq \xi_{TS}$), compte-tenu du signe des différents paramètres intervenant dans (6-28), le minimum de dureté se situe nécessairement dans la phase de l'étape élémentaire pendant laquelle le processus 1 est dans sa phase de relaxation ($\frac{dV_1(\xi)}{d\xi} \leq 0$) alors que le processus 2 est toujours dans sa phase d'activation

($\frac{dV_2(\xi)}{d\xi} \geq 0$), i.e. pour $\xi_{TS1} \leq \xi \leq \xi_{TS2}$. Comme la position de l'état de transition apparent de

l'étape élémentaire est donnée par (6-29), le minimum de dureté coïncide avec l'état de transition apparent à la condition (6-30).

$$\frac{dV(\xi)}{d\xi} = 0 \Leftrightarrow \frac{dV_1(\xi)}{d\xi} = -\frac{dV_2(\xi)}{d\xi} \quad (6-29)$$

$$\frac{a_1\lambda_1}{\Delta V_1^\ddagger} = \frac{a_2\lambda_2}{\Delta V_2^\ddagger} \quad (6-30)$$

Cette condition est bien sûr vérifiée dans le cas de deux processus identiques, comme par exemple deux transferts de protons asynchrones, mais il n'y a aucune raison théorique pour qu'elle le soit dans un cas plus général.

Ainsi, dans l'hypothèse où le Principe de Dureté Maximum est un principe de réactivité valide pour des processus primitifs, le modèle qui vient d'être décrit pour tenir compte de l'asynchronicité des différents processus composant un mécanisme concerté permet de rendre compte du décalage entre état de transition et minimum du profil de dureté.

Le même type de raisonnement peut être appliqué à l'étude du Principe d'Electrophilie Minimum. Si ce principe est vérifié pour un processus primitif, il n'y a *a priori* aucune raison qu'il le soit pour une étape mettant en jeu un mécanisme concerté, à moins que les processus primitifs composant l'étape soient identiques.

Par conséquent, l'absence de coïncidence entre le maximum du profil d'énergie potentielle et le minimum du profil de dureté peut être vue comme un indicateur de l'implication d'un mécanisme concerté asynchrone.

Dans le cas d'une étape élémentaire, un profil d'énergie potentielle semblable à celui de la Figure 6-13a3 ou à celui de la Figure 6-13a4 et un profil de force de réaction associé semblable à celui de la Figure 6-13b3 ou à celui de la Figure 6-13b4 est l'indice que l'étape met en jeu un mécanisme concerté asynchrone. Cependant, l'enchaînement des différents processus d'un mécanisme de ce type peut être tel que les profils d'énergie potentielle et de force de réaction de l'étape sont semblables aux profils universels. Dans ce cas, l'absence de coïncidence entre l'état de transition et le minimum du profil de dureté est un autre indice de l'implication d'un mécanisme concerté asynchrone.

6.3. Application à l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de désamination hydrolytique de la cytosine à pH neutre

Si l'on s'en réfère à ce qui précède, compte-tenu des profils d'énergie potentielle et de force de réaction de l'étape élémentaire R-TS1-IR1 (Figures 6-2.a et 6-2.c), qui sont très semblables aux profils des Figures 6-13a3 et 6-13b3, il apparaît que l'étape met en jeu un mécanisme concerté asynchrone. C'est un point que l'évolution des distances et populations électroniques au cours de l'étape permettait déjà de présager.

La question est alors de savoir combien de processus primitifs composent cette étape élémentaire. D'après les profils d'énergie potentielle et de force de réaction de l'étape, il apparaît évident que chacun d'entre eux peut être décomposé comme la somme de deux profils universels. Cependant, il a été vu que la somme de deux profils universels pouvait également apparaître comme un profil universel (Figures 6-13a1 et 6-13b1). L'étape R-TS1-IR1 peut donc tout autant être vue comme la somme de 3 processus primitifs voire plus.

6.3.1. Une méthode pour identifier le nombre de processus primitifs d'un mécanisme concerté asynchrone

On peut supposer que les divers processus primitifs composant une étape élémentaire sont sensibles au nombre d'électrons du système. Un processus peut être facilité ou défavorisé quand le nombre d'électrons dans le système augmente ou diminue. Si les processus primitifs mis en jeu sont différents, l'évolution de leur barrière d'activation avec le nombre d'électrons du système doit être différente. Ainsi, on peut imaginer que les profils d'énergie potentielle à $N+1$ et $N-1$ électrons puissent permettre de dissocier deux processus qui apparaissent comme un seul lorsque le système possède N électrons.

La Figure 6-14 présente le profil d'énergie potentielle de l'étape élémentaire R-TS1-IR1 dans le cas d'un système moléculaire à N , $N+1$ ou $N-1$ électrons, où N est le nombre d'électrons dans le système à l'état neutre. Le profil à N électrons est le résultat d'un calcul IRC. Quant aux profils à $N-1$ et $N+1$ électrons, ils ont été obtenus en modifiant le nombre d'électrons dans le système et en calculant l'énergie potentielle associée aux géométries données par le calcul IRC à N électrons.

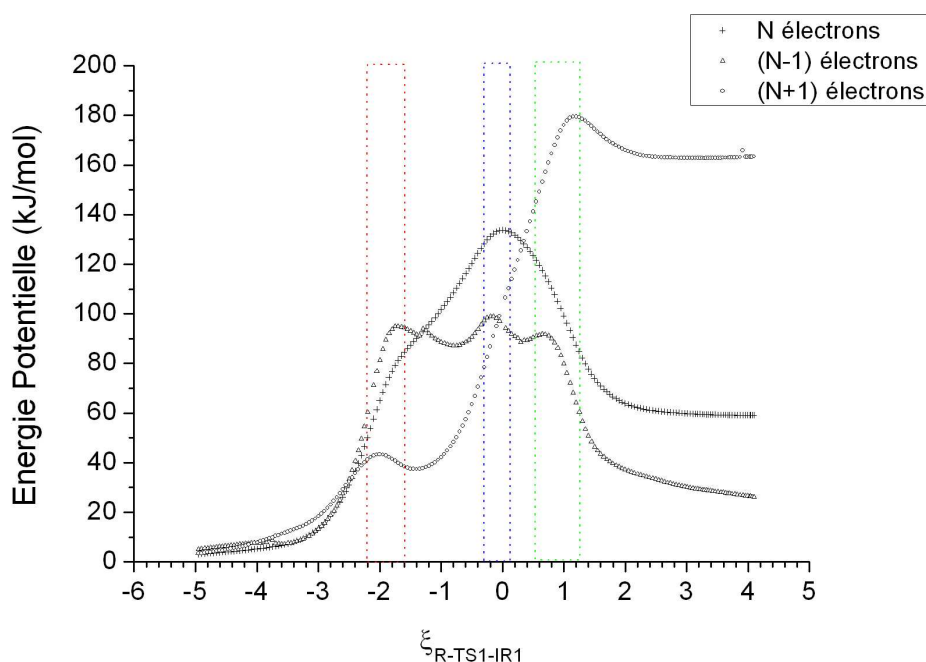


Figure 6-14. Profil d'énergie potentielle associée à l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la réaction de désamination spontanée de la cytosine en milieu neutre, lorsque le système possède un nombre N , $N-1$ ou $N+1$ d'électrons, où N est le nombre d'électrons du système.

Alors que le profil à N électrons présente un seul maximum d'énergie potentielle ($\xi_{R-TS1-IR1} = 0$), le profil à N+1 électrons en présente 2 ($\xi_{R-TS1-IR1} = -2,0$ et $\xi_{R-TS1-IR1} = +1,2$) et le profil à N-1 électrons 3 ($\xi_{R-TS1-IR1} = -1,7$, $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,2$ et $\xi_{R-TS1-IR1} = +0,7$). Ceci semble indiquer que l'étape élémentaire se compose d'au moins 3 processus primitifs. Ceci est cohérent avec ce qui se passe au cours de cette étape où ont lieu 2 transferts de protons et la formation d'une liaison C-O.

On remarquera que le maximum d'énergie potentielle du profil à N électrons a une coordonnée de réaction très voisine du second maximum d'énergie potentielle du profil à N-1 électrons. De même, le premier et le troisième maximum du profil à N-1 électrons sont respectivement voisins du premier et du deuxième maximum du profil à N+1 électrons. Il semble donc que chacun des trois profils d'énergie potentielle puisse être décomposé comme la somme de trois profils de processus primitifs dont les positions des états de transition seraient inchangées lorsque le nombre d'électrons dans le système est modifié. Les positions probables pour ces trois états de transition sont indiquées sur la Figure 6-14 par les rectangles en pointillés colorés (rouge pour le processus 1, bleu processus 2 et vert pour le processus 3). Ainsi, l'état de transition du processus 1 doit se situer au voisinage de $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,75$, celui du processus 2 autour de $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,15$, et celui du processus 3 autour de $\xi_{R-TS1-IR1} = +1,20$. Les géométries correspondantes sont données sur la Figure 6-15.

Compte-tenu des différentes distances mises en jeu, à $\xi_{R-TS1-IR1} = -1,75$, le transfert de H7a de O7 vers N3 est en cours tandis que celui de H8a de O8 vers O7 est à peine commencé, de même que la création de la liaison C4-O8. Il apparaît donc que le processus 1 doit correspondre au transfert d'H7a de O7 vers N3. A $\xi_{R-TS1-IR1} = -0,15$, le transfert de H7a de O7 vers N3 est presque terminé, celui de H8a de O8 vers O7 est en cours et la création de la liaison C4-O8 commence à peine. Le processus 2 correspond donc au transfert de H8a de O8 vers O7. Enfin, à $\xi_{R-TS1-IR1} = +1,20$, le transfert de H8a de O8 vers O7 est presque terminé et la liaison C4-O8 est en train de se former. Le processus 3 est donc associé à la formation de la liaison C4-O8.

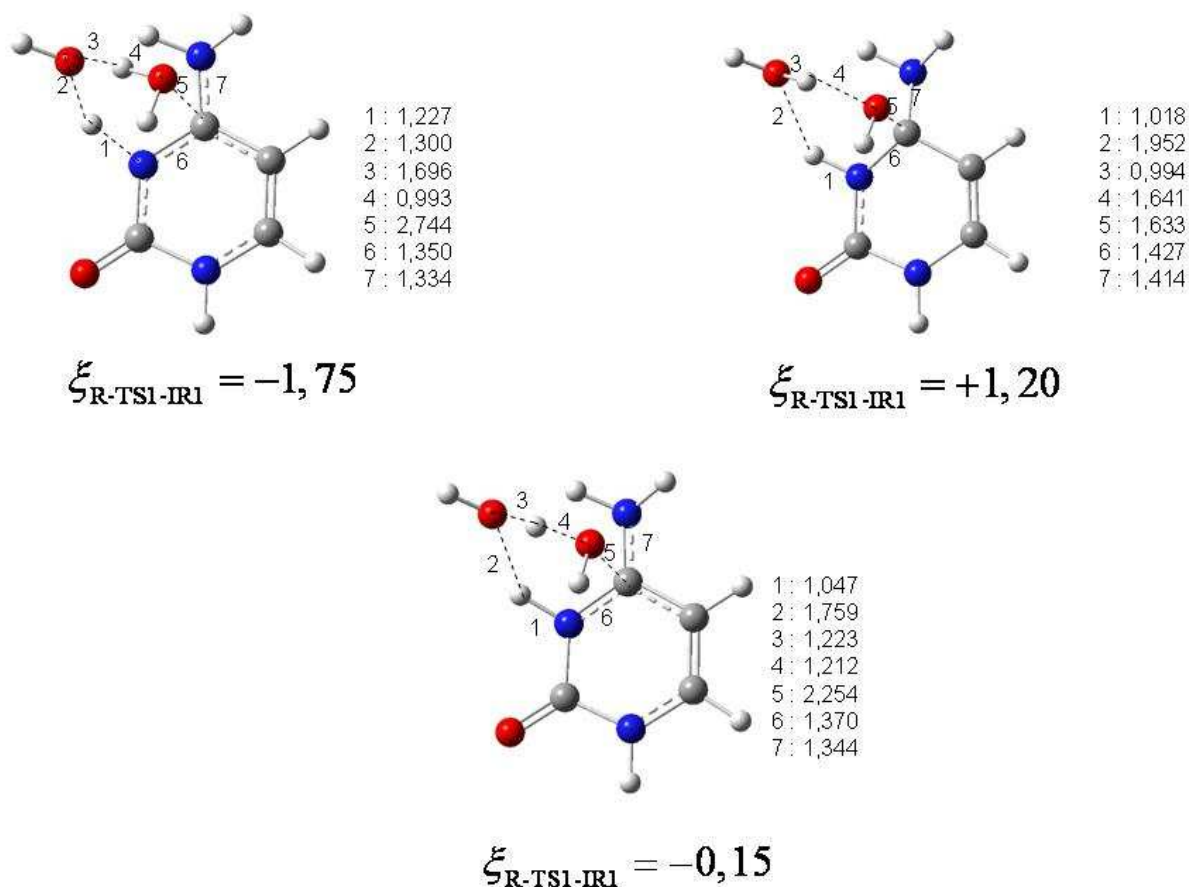


Figure 6-15. Géométries des points du profil d'énergie potentielle de l'étape R-TS1-IR1 de coordonnées intrinsèques de réaction -1,75, -0,15 et +1,20. Les distances sont données en Å.

6.3.2. Identification des processus correspondant à une attaque électrophile ou nucléophile

Si le nombre d'états de transition visibles sur les profils d'énergie potentielle de la Figure 6-14 change en fonction du nombre d'électrons, c'est principalement parce que les barrières d'activation associées à chacun des trois processus sont affectées par le nombre d'électrons du système.

Ainsi, il semble qu'en ce qui concerne le processus 1, la barrière d'énergie soit d'autant plus faible que le nombre d'électrons augmente. Or ce premier processus correspond au transfert d'un proton d'une molécule d'eau vers l'azote N3 de la cytosine, ce qui conduit à la formation d'une cytosine protonée en interaction avec un anion hydroxyle. La protonation en N3 revient à augmenter l'espace disponible pour la délocalisation des électrons de la cytosine, augmentant l'attraction entre noyaux et électrons et diminuant la répulsion entre les électrons. Par conséquent, ce

processus est d'autant plus favorable que la répulsion électronique est grande, *i.e.* que le nombre d'électrons dans le système est grand.

Au contraire, il semble que le processus 3 soit d'autant plus difficile que le nombre d'électrons dans le système augmente. Or ce processus correspond à l'addition d'un anion hydroxyle en C4 de la cytosine protonée. Cette réaction est d'autant plus favorable que la cytosine est chargée positivement, et d'autant plus défavorable qu'elle est chargée négativement. Ceci est cohérent avec l'évolution de la barrière avec le nombre d'électrons.

Quant au processus 2, il est difficile de déduire des profils d'énergie potentielle l'influence du nombre d'électrons sur la barrière.

Dans une certaine mesure, l'étude de l'évolution du profil d'énergie potentielle d'une étape élémentaire en fonction du nombre d'électrons du système permet donc de déterminer si l'attaque subie par le substrat est de nature électrophile ou nucléophile. En effet, une énergie d'activation d'autant plus basse que le nombre d'électrons augmente indique qu'il s'agit d'une attaque électrophile. Au contraire, une énergie d'activation d'autant plus grande que le nombre d'électrons diminue indique qu'il s'agit d'une attaque nucléophile. Bien entendu, ce raisonnement n'est valable qu'à la condition que l'électron en plus ou en moins soit localisé sur le substrat.

6.3.3. Conséquences quant au Principes de Dureté Maximum et d'Electrophilie Minimum

D'après ce qui précède, il semble que dans le cas de l'étape élémentaire R-TS1-IR1, pour chacun des processus simples composant l'étape, la position de l'état de transition associé soit invariante avec le nombre d'électrons du système.

Supposons que cela puisse être généralisé à tous les processus primitifs. Cela se traduit par :

$$\left(\frac{\partial V}{\partial \xi}\right)_{\text{N}}(\xi_{\text{TS}}) = \left(\frac{\partial V}{\partial \xi}\right)_{\text{N-1}}(\xi_{\text{TS}}) = \left(\frac{\partial V}{\partial \xi}\right)_{\text{N+1}}(\xi_{\text{TS}}) = 0 \quad (6-31)$$

que l'on peut aussi écrire :

$$F_{\text{N}}(\xi_{\text{TS}}) = F_{\text{N-1}}(\xi_{\text{TS}}) = F_{\text{N+1}}(\xi_{\text{TS}}) = 0 \quad (6-32)$$

Il a pu être montré que ceci implique que les profils de potentiel chimique et de dureté chimique passent tous les deux par un extremum à l'état de transition du processus.^{7,8} En effet, par

application de l'approximation des différences finies, les dérivées première et seconde de la force de réaction par rapport au nombre d'électrons s'annulent à l'état de transition :

$$\frac{\partial F}{\partial N}(\xi_{TS}) \approx \frac{1}{2} [F_{N+1}(\xi_{TS}) - F_{N-1}(\xi_{TS})] = 0 \quad (6-33)$$

$$\frac{\partial^2 F}{\partial N^2}(\xi_{TS}) \approx \frac{1}{2} [F_{N+1}(\xi_{TS}) - 2F_N(\xi_{TS}) + F_{N-1}(\xi_{TS})] = 0 \quad (6-34)$$

Or par application du théorème de Schwartz, la dérivée première de la force de réaction par rapport au nombre d'électrons, à coordonnée de réaction constante est égale à la dérivée première du potentiel chimique par rapport à la coordonnée intrinsèque de réaction à nombre d'électrons constant :

$$\left(\frac{\partial F}{\partial N} \right)_{\xi} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial \xi} \right)_N \quad (6-35)$$

De la même façon :

$$\left(\frac{\partial^2 F}{\partial N^2} \right)_{\xi} = \left(\frac{\partial \eta}{\partial \xi} \right)_N \quad (6-36)$$

On en déduit alors que les profils de potentiel chimique et de dureté chimique présentent tous les deux un extremum au niveau de l'état de transition :

$$\left(\frac{\partial \mu}{\partial \xi} \right)_N (\xi_{TS}) = 0 \quad (6-37)$$

$$\left(\frac{\partial \eta}{\partial \xi} \right)_N (\xi_{TS}) = 0 \quad (6-38)$$

Par définition de l'indice global d'électrophilie :⁹

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4-106)$$

une conséquence directe en est que ce dernier passe lui aussi par un extremum à l'état de transition. En effet :⁸

$$\left(\frac{\partial \omega}{\partial \xi}\right)_N = \frac{\mu}{\eta} \left(\frac{\partial \mu}{\partial \xi}\right)_N - \frac{\mu^2}{2\eta^2} \left(\frac{\partial \eta}{\partial \xi}\right)_N \quad (6-39)$$

D'où :

$$\left(\frac{\partial \omega}{\partial \xi}\right)_N (\xi_{TS}) = 0 \quad (6-40)$$

Par conséquent, si pour un processus simple, la position de l'état de transition est indépendante du nombre d'électrons dans le système, comme semble le suggérer la Figure 6-14, alors pour ce processus simple le Principe de Dureté Maximum et le Principe d'Electrophilie Minimum sont respectés. Si tel est le cas, d'après ce qui a été vu dans la section 8.2, alors il n'y a aucune raison pour que ces deux principes de réactivité soient respectés dans le cas d'un mécanisme concerté asynchrone.

Conclusion

Dans ce chapitre, les mécanismes concertés asynchrones ont été étudiés à travers l'exemple particulier de l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé pour la réaction de désamination de la cytosine à pH neutre. Cette dernière est caractérisée par des profils d'énergie potentielle, de force de réaction, de dureté chimique et d'indice global d'électrophilie particuliers. En effet, le profil d'énergie potentielle présente un épaulement avant l'état de transition, ce qui se caractérise par un profil de force à 4 extrema. De plus, l'état de transition, le minimum du profil de dureté et le maximum du profil de l'indice global d'électrophilie sont décalés. Ces différents points ont pu être rationalisés à partir d'un modèle pour le profil d'énergie potentielle d'un processus primitif. Un certain nombre de conclusions peuvent être faites :

- Un profil de force de réaction différent du profil universel à 2 extrema est un indice de l'implication d'un mécanisme concerté asynchrone.
- Une absence de coïncidence entre état de transition, minimum de dureté et maximum d'indice global d'électrophilie est également un indice de l'implication d'un mécanisme concerté asynchrone.

- L'étude du profil d'énergie potentielle d'un mécanisme concerté en fonction du nombre d'électrons du système peut permettre de déterminer le nombre de processus primitifs mis en jeu dans le mécanisme concerté.
- L'étude du profil d'énergie potentielle d'un mécanisme concerté peut renseigner sur le caractère nucléophile ou électrophile de l'attaque mise en jeu dans chacun des processus primitifs composant le mécanisme concerté.
- Dans le cas particulier du mécanisme concerté étudié, il semble que la position de l'état de transition de chacun des processus primitifs composant l'étape élémentaire soit indépendante du nombre d'électrons du système, ce qui implique que le principe de dureté maximum et le principe d'électrophilie minimum sont respectés pour chacun des processus primitifs.
- Le respect des principes de dureté maximum et d'électrophilie minimum pour les processus primitifs implique leur non respect dans le cas de mécanismes concertés asynchrones, où l'état de transition global n'est qu'un état de transition apparent qui n'a pas le même sens physique que l'état de transition d'un processus primitif.

Références

- ¹ A. Toro-Labbé, « Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 4398-4404.
- ² M. H. Almatarneh, C. G. Flinn, R. A. Poirier et W. A. Sokalski, « Computational Study of the Deamination Reaction of Cytosine with H₂O and OH⁻ », *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 8227-8234.
- ³ V. Labet, A. Grand, C. Morell, J. Cadet et L. A. Eriksson, « Proton catalyzed hydrolytic deamination of cytosine: a computational study », *Theor. Chem. Accounts* 2008, 120, 429-435.
- ⁴ V. Labet, C. Morell, A. Grand et A. Toro-Labbé, « Theoretical Study of Cytosine Deamination from the Perspective of the Reaction Force Analysis », *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 11487-11494.
- ⁵ P. Jaque et A. Toro-Labbé, « Theoretical Study of the Double Proton Transfer in the CHX...XH...CHX-XH (X=O,S) Complexes », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 995-1003.
- ⁶ R. G. Parr et P. K. Chattaraj, « Principle of Maximum Hardness », *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1854-1855.
- ⁷ A. K. Chandra et T. Uchimaru, « Hardness Profile: A Critical Study », *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 3578-3582.
- ⁸ E. Chamorro, P. K. Chattaraj et P. Fuentealba, « Variation of the Electrophilicity Index along the Reaction Path », *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 7068-7072.
- ⁹ R. G. Parr, L. v. Szentpály et S. Liu, « Electrophilicity index », *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922-1924.

Troisième partie :

Etude de la formation de lésions tandem
impliquant une base purique : un nouveau
succès du descripteur dual

Chapitre 7

Différence de réactivité des bases puriques vis-à-vis de la formation de lésions tandem induites par des radicaux libres

Introduction

Lorsque l'ADN est soumis à un rayonnement ionisant, de type X ou γ , l'eau environnante subit une réaction de radiolyse. Ceci produit des espèces radicalaires très réactives susceptibles d'attaquer l'ADN. Lorsqu'un seul événement radicalaire lèse l'ADN en deux sites voisins, on parle de lésions tandem.^{1,2} On distingue généralement celles qui se produisent en milieu aérobie et conduisent notamment à la formation de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine, et celles qui se produisent en milieu anaérobie. Dans cette dernière catégorie, une liaison covalente se forme, soit entre le sucre et la base d'un même nucléotide, soit entre deux bases adjacentes d'un même brin d'ADN.

Que ce soit en milieu aérobie ou anaérobie, la guanine semble plus facilement altérée que l'adénine.^{1,3,4,5,6}

Les études expérimentales qui ont été menées concernant les mécanismes de formation des lésions tandem impliquant une base purique permettent de distinguer deux grands types de mécanismes mis en jeu. En effet, dans certains cas de lésions tandem, après qu'un premier nucléotide ait été endommagé par action d'un radical issu de la radiolyse de l'eau, une base purique de l'entourage proche lui cède 1 électron. Le radical cation de la base purique ainsi formé, très réactif, est alors à

son tour susceptible d'être la cible d'attaques radicalaires.^{1,7,8,9} Ce premier type de mécanisme est schématisé sur la Figure 7-1.

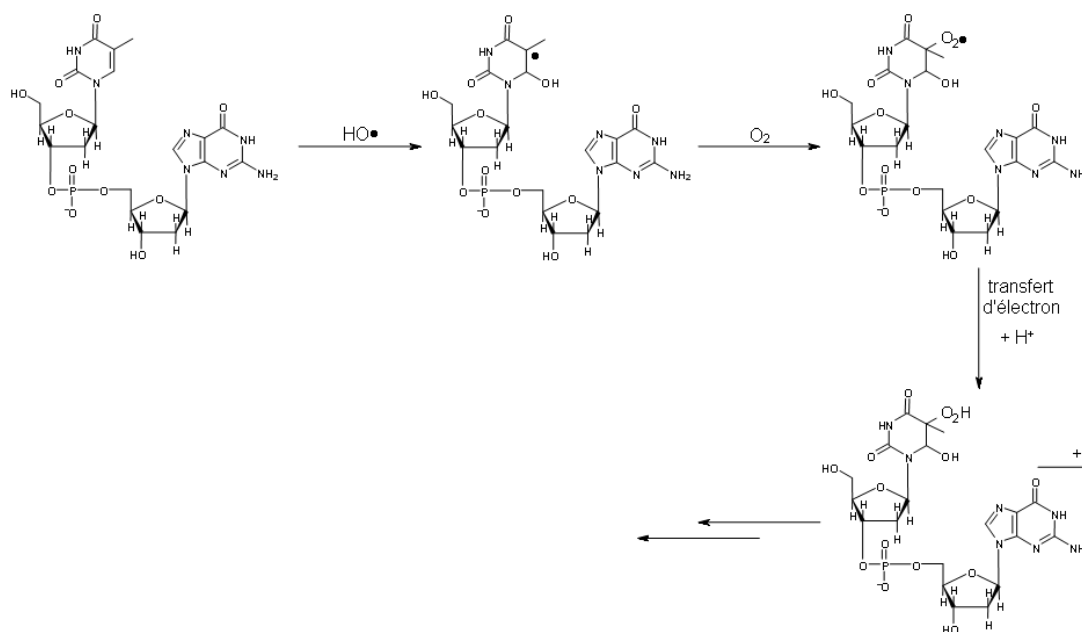


Figure 7-1. Schéma réactionnel de formation d'une lésion tandem impliquant un transfert intramoléculaire d'électron.

Dans d'autres cas de lésions tandem, le premier nucléotide endommagé par un radical issu de la radiolyse de l'eau attaque une base purique adjacente au niveau de son carbone C8 (ou C4), ce qui conduit à la formation d'une liaison covalente entre les deux portions d'ADN, liaison qui selon les cas, peut subsister^{10,11,12,13} ou être rompue.¹⁴ Ce type de mécanisme est schématisé sur la Figure 7-2.

Selon le premier type de mécanisme, impliquant un transfert intramoléculaire d'électron de la base purique vers une espèce radicalaire voisine, la différence de réactivité entre guanine et adénine peut s'expliquer par le fait que la guanine a un potentiel d'oxydoréduction plus bas que celui de l'adénine.¹⁵ Ainsi il lui est thermodynamiquement plus favorable qu'à l'adénine de céder un électron à un oxydant voisin.

L'objet de ce chapitre est de proposer une explication à la différence de réactivité entre guanine et adénine lors de la formation de lésions tandem mettant en jeu le deuxième type de mécanisme, *i.e* une addition radicalaire en C8 (ou en C4) de la guanine.

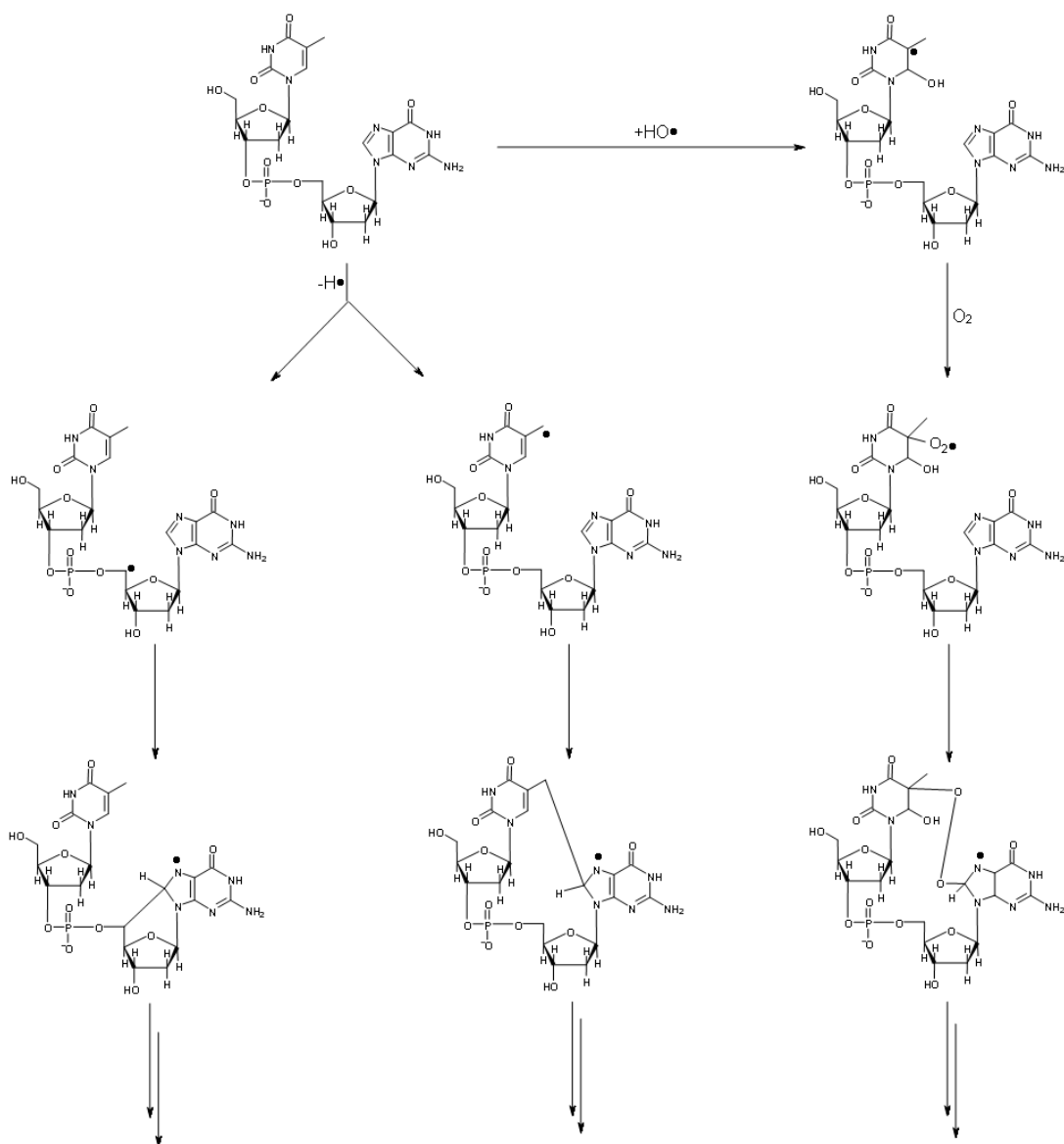


Figure 7-2. Schéma réactionnel de formation d'une lésion tandem impliquant une addition radicalaire en C8 d'une base purique.

7.1. Démarche

La différence de réactivité entre guanine et adénine vis-à-vis de la formation de lésions tandem a été étudiée de façon quantitative dans deux cas particuliers : la formation anaérobie d'une liaison covalente entre le carbone C5' du 2'-désoxy-D-ribose et le carbone C8 de la base purique d'un même nucléotide^{4,5,16,17} et la formation dans les mêmes conditions d'une liaison covalente entre le carbone du groupement méthyle d'une thymine et le carbone C8 d'une base purique adjacente.³

Ces lésions sont respectivement schématisées sur les Figures 7-3.a et 7-3.b qui indiquent également les abréviations utilisées pour les nommer.

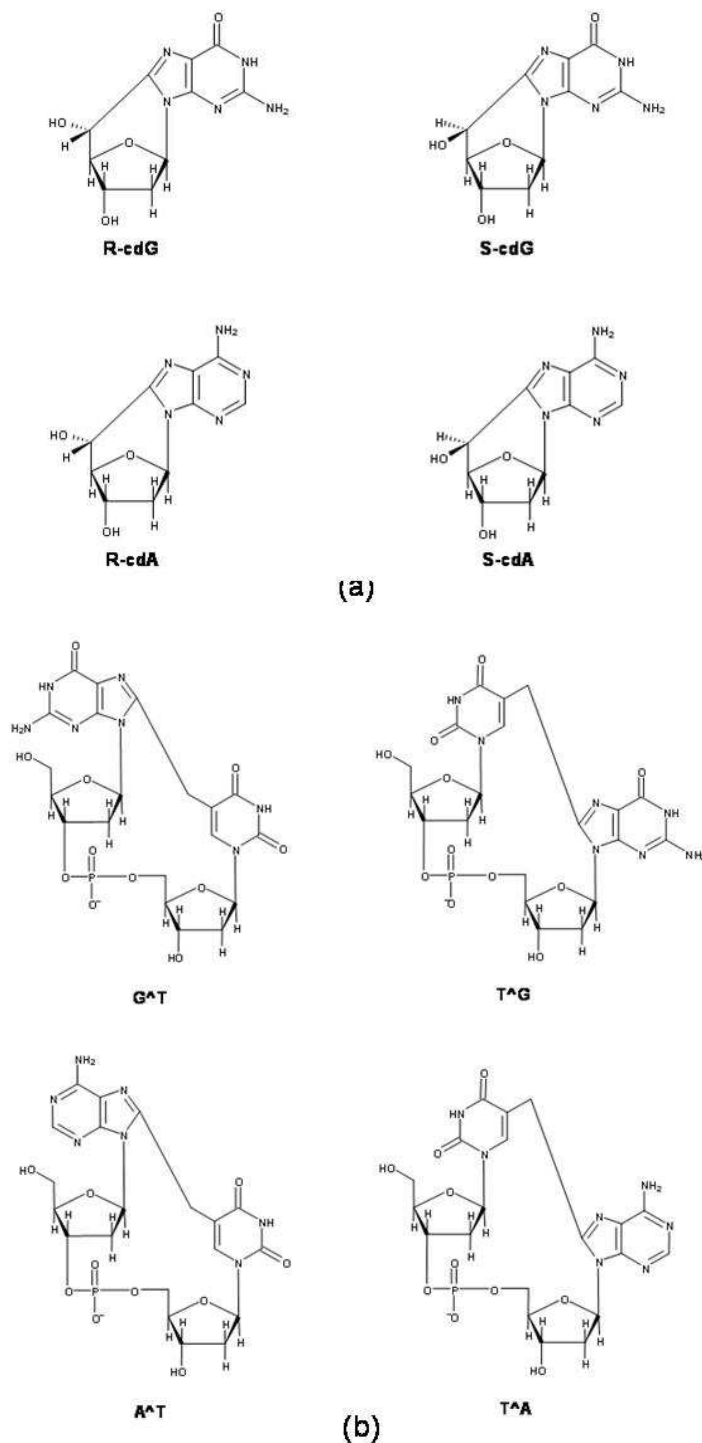


Figure 7-3. Structures de lésions tandem impliquant une base purique et formées en milieu anaérobie suite à une exposition à un rayonnement ionisant. Pour les lésions représentées sur la Figure 7-3.a, une liaison covalente s'est formée entre le sucre et la base du même nucléotide alors que pour les lésions représentées sur la Figure 7-3.b une liaison covalente s'est formée entre deux bases adjacentes sur le même brin d'ADN.

Dans le Tableau 7-1 sont reportés les taux de formations *in vitro* de ces différentes lésions.

Tableau 7-1. Taux de formation mesurés expérimentalement pour les lésions tandem R-cdG, S-cdG, R-cdA, S-cdA, G[^]T, T[^]G, A[^]T et T[^]A dans l'ADN soumis à un rayonnement ionisant en milieu anaérobie. Les taux de formation sont exprimés en nombre de lésions.Gy⁻¹.(10⁶ bases normales)⁻¹. (^a: Chromatographie Liquide couplée à de la Spectrométrie de Masse par Dilution d'Isotope ; ^b : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à de la Spectrométrie de Masse en mode tandem).

Lésion	Taux de Formation	Conditions	Méthode	Référence
R-cdG	0,85	ADN de thymus de veau solution aqueuse saturée en N ₂ O irradiation γ : - source : ⁶⁰ Co - dose : 0-40 Gy - taux : 30 Gy/min	LC/IDMS ^a	17
S-cdG	2,66			
R-cdA	0,65	ADN de thymus de veau solution aqueuse saturée en N ₂ O irradiation γ : - source : ⁶⁰ Co - dose : 0-80 Gy - taux : 35 Gy/min	LC/IDMS ^a	16
S-cdA				
G [^] T	0,66	ADN de thymus de veau solution aqueuse saturée en N ₂ irradiation γ : - source : ⁶⁰ Co - dose : 0-300 Gy - taux : 18 Gy/min	HPLC-MS/MS ^b	3
T [^] G	0,26			
A [^] T	0,14			
T [^] A	0,03			

D'après ce tableau, pour chacun des deux types de lésions tandem, on observe en moyenne dans l'ADN 5 fois plus de lésions impliquant une guanine qu'une adénine.

Il est largement admis que le mécanisme réactionnel de formation de ces deux types de lésions tandem implique une addition radicalaire en C8 de la base purique.^{3,13} Cette idée est soutenue par des études théoriques.^{18,19} Les Figures 7-4 et 7-5 présentent les mécanismes réactionnels étudiés par

DFT pour la formation des lésions S-cdG et S-cdA, ainsi que pour la formation des lésions A⁺T et T⁺A.

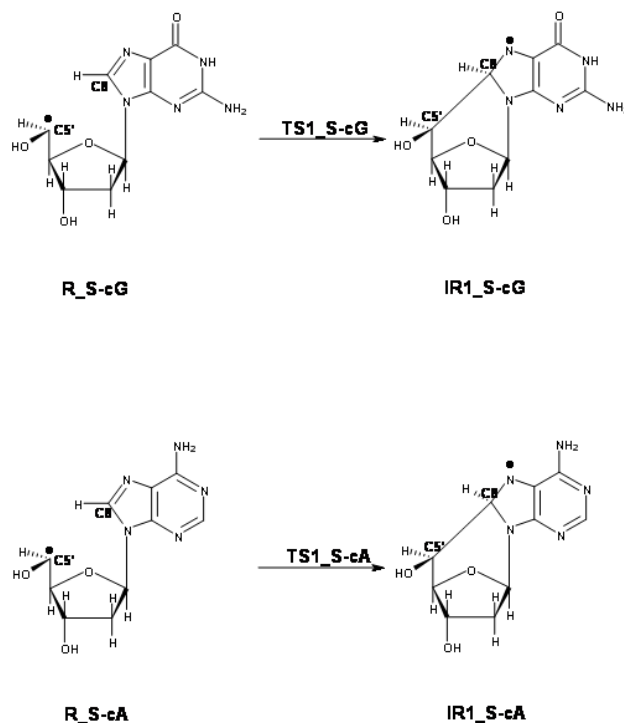


Figure 7-4. Chemins réactionnels étudiés au niveau B3LYP/6-311⁺⁺G(d,p) pour la formation des lésions S-cdG et S-cdA.¹⁸

Dans les deux cas, un radical HO[•] issu de la radiolyse de l'eau arrache un atome d'hydrogène H, soit au niveau du carbone C5' d'un sucre soit au niveau du groupement méthyle d'une thymine. Ceci produit un radical RR'CH[•] ou RCH₂[•] qui est le point de départ des mécanismes étudiés: R_S-cG, R_S-cA sur la Figure 7-4 et R_TA et R_AT sur la Figure 7-5.

Dans le cas de l'étude de la formation de la lésion S-cdG / S-cdA (Figure 7-4), il est proposé qu'une addition radicalaire ait lieu en C8 de la guanine / adénine à partir de R_S-cG / R_S-cA via l'état de transition TS1_S-cG / TS1_S-cA, ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire radicalaire IR1_S-cG / IR1_S-cA où une liaison covalente s'est formée entre le carbone C5' du sucre et le carbone C8 de la guanine / adénine. L'oxydation de ce radical n'a pas été étudiée.

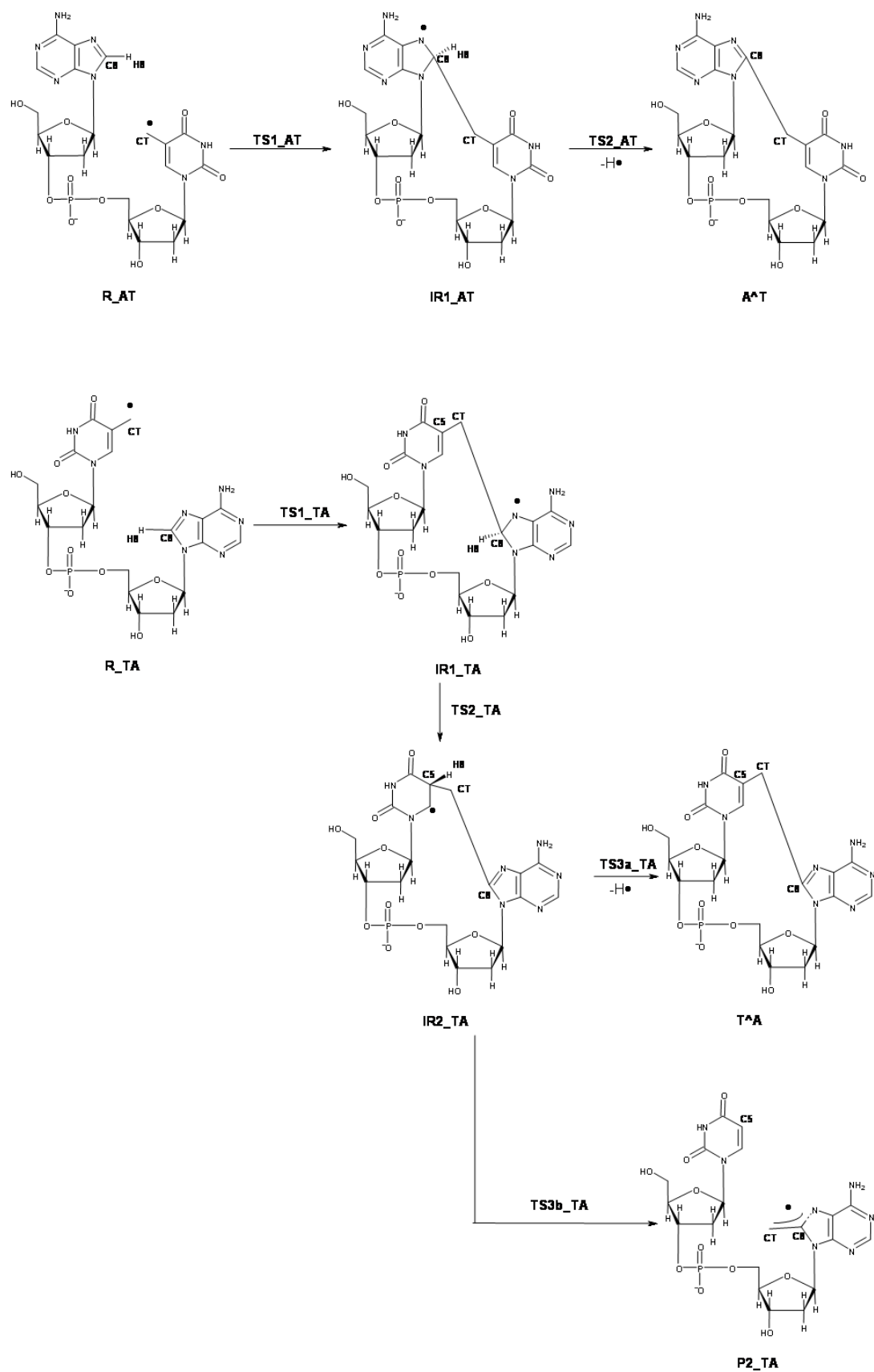


Figure 7-5. Chemins réactionnels étudiés par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour la formation des lésions A^T et T^A .¹⁹

Dans le cas de l'étude de la formation des lésions A[^]T et T[^]A (Figure 7-5), il est proposé qu'une addition radicalaire ait lieu en C8 de l'adénine à partir de R_AT et R_TA via les états de transition TS1_AT et TS1_TA, ce qui conduit à la formation des intermédiaires radicalaires IR1_AT et IR1_TA qui présentent une liaison covalente entre le carbone CT du groupement méthyle de la thymine et le carbone C8 de la guanine. Dans le cas de la formation de la lésion A[^]T, la liaison C8-H8 de IR1_AT est alors rompue de façon homolytique via l'état de transition TS2_AT, ce qui conduit directement à la lésion A[^]T. Dans le cas de la formation de la lésion T[^]A, l'atome d'hydrogène H8 porté par le carbone C8 de IR1_AT est d'abord transféré sur le carbone C5 de la thymine via l'état de transition TS2_TA pour former le radical IR2_TA. A partir de ce dernier, la rupture homolytique de la liaison C5-H8 nouvellement formée via l'état de transition TS3a_TA conduit à la lésion T[^]A. Alternativement, la rupture homolytique de la liaison C5-CT via l'état de transition TS3b_TA conduit au radical P2_TA. Il est proposé que la formation de P2_TA en compétition directe avec la formation de T[^]A soit à l'origine des taux de formation différents des lésions A[^]T et T[^]A (Tableau 7-1).

Les enthalpies libres des points stationnaires impliqués dans ces mécanismes réactionnels sont regroupées dans les Tableaux 7-2 et 7-3.

Tableau 7-2. Enthalpies libres relatives dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) des points stationnaires des mécanismes $R_S-cG \rightarrow IR1_S-cG$ et $R_S-cA \rightarrow IR1_S-cA$ calculées au niveau B3LYP/6-311++G(d,p) à $T=298K$ et $P=1atm$. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol.

Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$
R_S-cG	0,0	R_S-cA	0,0
TS1_S-cG	48,5	TS1_S-cA	62,3
IR1_S-cG	-33,0	IR1_S-cA	-19,6

D'après les valeurs reportées dans le Tableau 7-2, dans le cas de la formation des 8,5'cyclopurine-2'-desoxynucleosides dans le vide, l'addition radicalaire en C8 de la base purique est cinétiquement et thermodynamiquement plus favorable dans le cas de la guanine que dans celui de l'adénine avec une enthalpie libre d'activation 13,8 kJ/mol moins élevée et une enthalpie libre de réaction 13,4 kJ/mol plus négative dans le cas de la guanine. Ceci va dans le sens d'une guanine plus réactive qu'une adénine vis-à-vis de la formation de lésions tandem. Cependant dans cette étude, le départ de l'atome d'hydrogène H[•] porté par les carbones C5' des radicaux IR1_S-cG et IR1_S-cA n'a pas

été étudié et il n'est donc pas possible de conclure quant à l'influence de la nature de la base purique sur cette étape.

Tableau 7-3. Enthalpies libres relatives dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) des points stationnaires des mécanismes $R_AT \rightarrow A^{\wedge}T+H^{\bullet}$, $R_TA \rightarrow T^{\wedge}A+H^{\bullet}$ et $R_TA \rightarrow P2_TA$ calculées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) à $T=298K$ et $P=1atm$. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol.

Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$
R_AT	0,0	R_TA	0,0
TS1_AT	184,8	TS1_TA	173,9
IR1_AT	44,3	IR1_TA	52,7
TS2_AT	197,7	TS2_TA	208,2
A^T+H•	161,8	IR2_TA	56,0
		TS3a_TA	139,6
		T^A+H•	102,8
		TS3b_TA	120,4
		P2_TA	3,3

Au contraire, l'étude théorique à laquelle se rapportent les valeurs du Tableau 7-3,¹⁹ s'est intéressée au départ de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C8 de la base purique après l'addition radicalaire, mais n'a pas étudiée l'influence de la nature de la base purique. Bien que les bases utilisées pour la modélisation ne soient pas les mêmes, on remarquera que dans le cas de la formation des lésions A^T et T^A l'addition radicalaire en C8 de l'adénine apparaît bien plus difficile que dans le cas de la formation de la lésion S_cdA. En effet, les étapes $R_AT \rightarrow IR1_AT$ et $R_TA \rightarrow IR1_TA$ sont respectivement associées à une enthalpie libre de réaction dans le vide de 184,8 kJ/mol et 173,9 kJ/mol. Ceci est peut-être un élément contribuant à la plus grande occurrence des lésions R_cdA et S_cdA par rapport aux lésions T^A et A^T dans l'ADN.

Afin d'une part de vérifier si l'addition d'un radical autre que celui provenant d'un atome d'hydrogène manquant en C5' d'un sucre est plus facile en C8 d'une guanine qu'en C8 d'une adénine, et d'autre part de connaître l'influence de la nature de la base purique sur le départ de l'hydrogène porté par le carbone C8, nous avons choisi d'étudier les mécanismes réactionnels de formation des lésions G^T et T^G.

7.2. Etude théorique de la formation des lésions tandem G[^]T et T[^]G

7.2.1. Schéma réactionnel

Nous avons choisi d'étudier les mêmes mécanismes réactionnels pour la formation des lésions G[^]T et T[^]G que ceux étudiés précédemment par Xerri *et al.*¹⁹ pour la formation des lésions A[^]T et T[^]A. Ils sont représentés sur la Figure 7-6 avec les notations utilisées pour nommer les différents points stationnaires impliqués.

Ainsi, les points de départ respectifs des deux mécanismes considérés sont les radicaux R_GT et R_TG, résultant de l'arrachement d'un atome d'hydrogène du groupement méthyle de la thymine des dinucléosides monophosphates 5'-GT-3' et 5'-TG-3' par un radical hydroxyle issu de la radiolyse de l'eau. Ces deux radicaux subissent alors une addition radicalaire intramoléculaire du carbone CT du groupement méthyle de la thymine au niveau du carbone C8 de la guanine adjacente. Il en résulte les deux intermédiaires réactionnels radicalaires IR1_GT et IR1_TG dans lesquels les carbones CT de la thymine et C8 de la guanine sont liés de façon covalente. Leur formation est associée aux états de transition respectifs TS1_GT et TS1_TG. L'atome d'hydrogène porté par le carbone C8 du dérivé de la guanine est ensuite éliminé. Cela se fait en une seule étape élémentaire à partir d'IR1_GT et en deux étapes à partir d'IR1_TG. En effet, la rupture homolytique de la liaison C8-H8 du dérivé guanine d'IR1_GT via l'état de transition TS2_GT conduit directement à la lésion tandem G[^]T. Dans le cas de l'intermédiaire IR1_TG, la position de l'atome d'hydrogène H8 lié au carbone C8 du dérivé de la guanine est telle qu'il est d'abord transféré sur le carbone C5 du dérivé thymine pour former le radical IR2_TG via l'état de transition TS2_TG avant que la liaison C5-H8 du dérivé thymine d'IR2_TG ne soit rompue de façon homolytique via l'état de transition TS3a_TG pour former la lésion T[^]G.

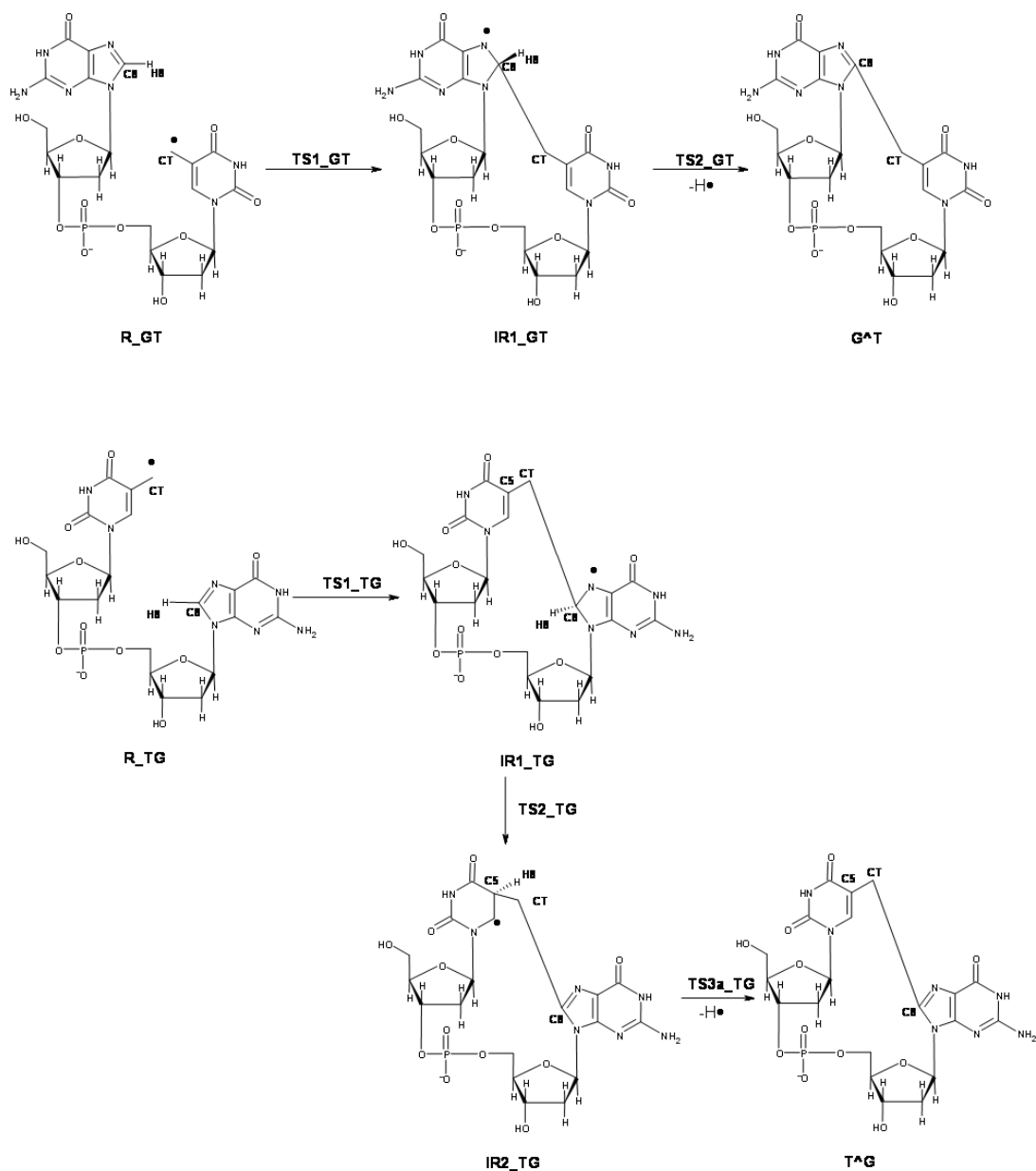


Figure 7-6. Chemins réactionnels étudiés en DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour la formation des lésions G^{AT} et T^{AG}.

7.2.2. Méthode de modélisation

Afin d'obtenir des résultats comparables à ceux de l'étude de Xerri *et al.*,¹⁹ nous avons utilisé les mêmes méthodes de chimie quantique. Ainsi, tous les points stationnaires ont été optimisés par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) à l'aide du logiciel Gaussian 03.²⁰ Une analyse vibrationnelle a permis de vérifier qu'il s'agissait bien selon les cas soit de systèmes moléculaires stables, soit d'états de transition. L'influence d'un solvant sur les énergies mises en jeu n'a pas été étudiée car l'étude

menée par Xerri *et al.*¹⁹ a montré que la solvation ne modifiait que peu les valeurs des énergies mises en jeu sans modifier les allures générales.

7.2.3. Evolution de l'énergie, de la géométrie et de la densité de spin

Les géométries obtenues pour les points stationnaires impliqués dans le mécanisme de formation de la lésion G[^]T sont présentées sur la Figure 7-7. Celles des points impliqués dans le mécanisme de formation de la lésion T[^]G sont quant à elles présentées sur la Figure 7-8.²¹

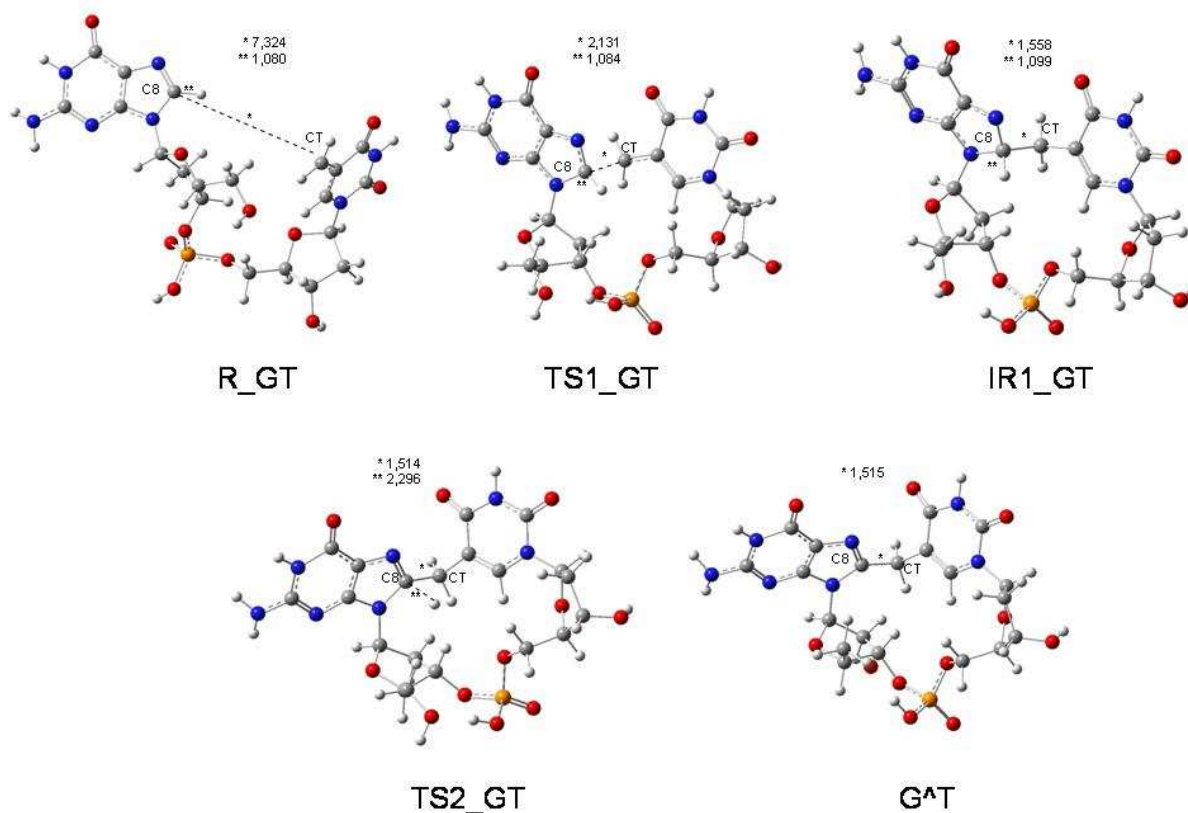


Figure 7-7. Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour les points stationnaires du mécanisme étudié pour la formation de la lésion tandem G[^]T.

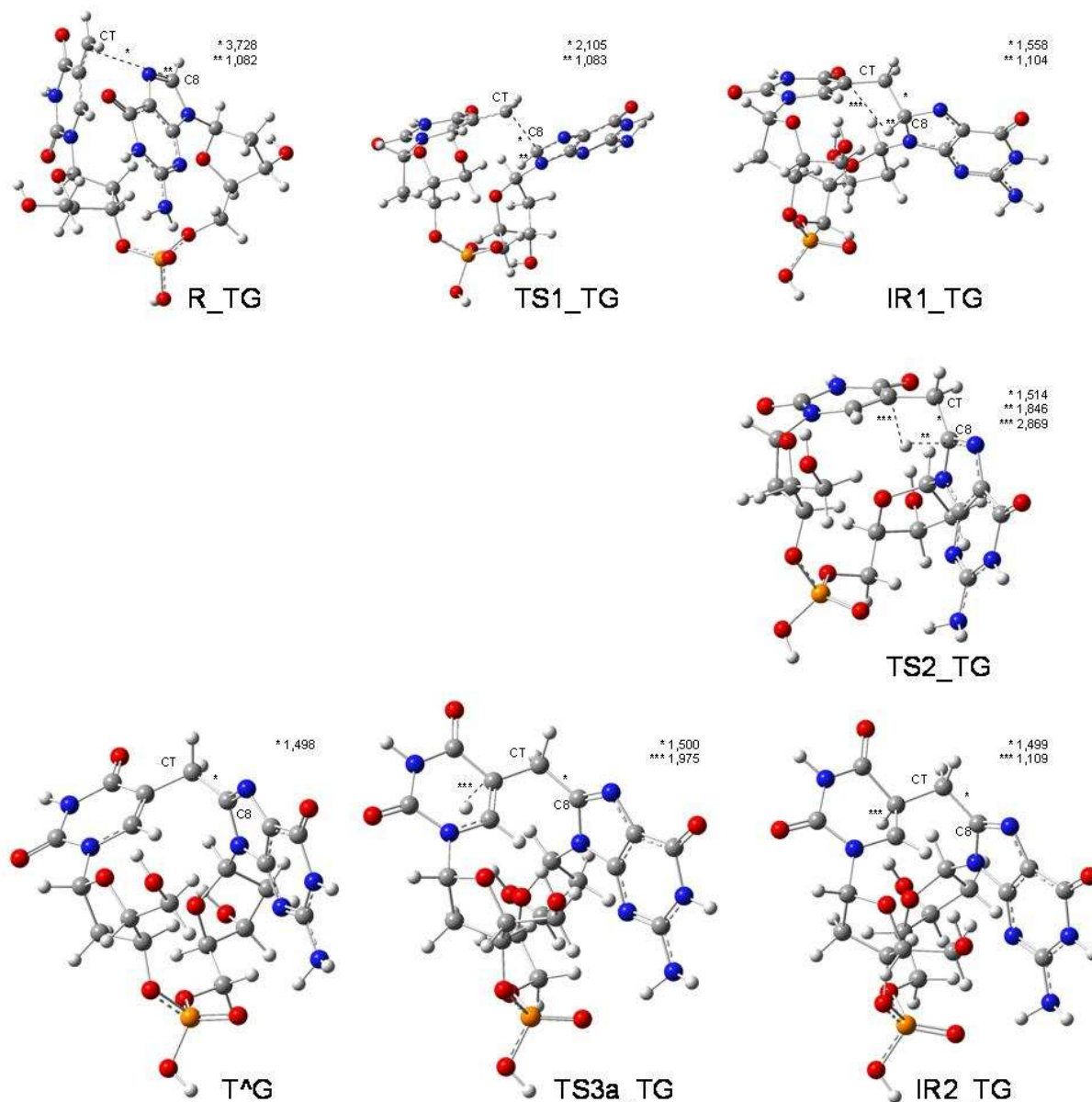


Figure 7-8. Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour les points stationnaires du mécanisme étudié pour la formation de la lésion tandem T^G .

Afin de caractériser les différentes espèces radicalaires mises en jeu dans les mécanismes réactionnels étudiés pour la formation des lésions $G^A T$ et T^G , la densité de spin portée par les atomes de chaque point stationnaire a été évaluée par une analyse de population de Mulliken. Les valeurs obtenues sont reportées dans les Tableaux 7-3 et 7-4 respectivement.

Tableau 7-3. Densités de spin atomiques selon une analyse de population de Mulliken pour les points stationnaires impliqués dans la formation de la lésion G[^]T.

		R_GT	TS1_GT	IR1_GT	TS2_GT
Résidu Thymine	N1	0,04	0,03	0,00	-0,00
	C2	0,02	0,01	0,00	0,00
	O2	0,06	0,03	0,00	0,00
	N3	-0,01	-0,01	-0,00	0,00
	C4	0,02	0,01	0,00	-0,00
	O4	-0,02	-0,01	0,00	0,00
	C5	-0,22	-0,13	-0,00	0,01
	CT	0,72	0,50	0,04	0,00
	C6	0,48	0,24	0,01	-0,00
Résidu Guanine	N1	0,00	-0,01	-0,03	-0,00
	C2	-0,00	0,05	0,11	0,01
	N2	0,00	0,02	0,04	0,01
	N3	0,00	-0,02	-0,05	-0,01
	C4	-0,00	0,09	0,20	0,03
	C5	0,00	-0,02	-0,06	-0,01
	C6	-0,00	0,02	0,04	0,00
	O6	0,00	0,04	0,09	0,01
	N7	-0,00	0,29	0,53	0,09
	C8	0,00	-0,14	-0,04	-0,04
	N9	-0,00	0,04	0,07	-0,00
	H8	0,00	0,02	0,04	0,87

Tableau 7-4. Densités de spin atomiques selon une analyse de population de Mulliken pour les points stationnaires impliqués dans la formation de la lésion T[^]G.

		R_TG	TS1_TG	IR1_TG	TS2_TG	IR2_TG	TS3a_TG
Résidu Thymine	N1	0,03	0,02	0,00	0,00	0,02	0,03
	C2	0,02	0,01	0,00	0,00	0,03	0,00
	O2	0,05	0,03	0,00	0,00	0,08	0,02
	N3	-0,01	-0,01	-0,00	0,00	-0,00	-0,00
	C4	0,02	0,01	-0,00	0,00	0,02	0,01
	O4	-0,02	-0,01	0,00	-0,00	0,01	-0,02
	C5	-0,22	-0,12	-0,00	-0,00	-0,07	-0,09
	CT	0,71	0,47	0,04	0,01	0,00	0,01
	C6	0,50	0,26	0,01	0,03	0,87	0,23
Résidu Guanine	N1	-0,00	-0,01	-0,03	-0,01	0,00	0,00
	C2	0,00	0,05	0,10	0,03	-0,00	0,00
	N2	0,00	0,02	0,03	0,01	-0,00	0,00
	N3	-0,00	-0,02	-0,04	-0,01	0,00	-0,00
	C4	0,00	0,08	0,16	0,06	-0,00	0,00
	C5	-0,00	-0,01	-0,03	-0,03	0,00	-0,00
	C6	0,00	0,02	0,05	0,01	-0,00	-0,00
	O6	0,00	0,05	0,10	0,02	0,00	0,00
	N7	0,00	0,27	0,51	0,22	0,00	0,00
	C8	0,00	-0,13	-0,05	-0,10	-0,00	0,00
	N9	-0,00	0,05	0,09	0,00	0,00	-0,00
	H8	0,00	0,02	-0,00	0,73	0,06	0,81

Les enthalpies libres correspondantes sont quant à elles reportées dans le Tableau 7-5 qui rappelle également les valeurs obtenues par Xerri *et al.*¹⁹ dans le cas de la formation des lésions A[•]T et T[•]A pour faciliter la comparaison. La Figure 7-9 présente ces résultats sous forme graphique.

Tableau 7-5. Enthalpies libres relatives dans le vide ($\Delta G_{\varepsilon=1}$) des points stationnaires des mécanismes $R_GT \rightarrow G^{\bullet}T+H^{\bullet}$, $R_TG \rightarrow T^{\bullet}G+H^{\bullet}$, $R_AT \rightarrow A^{\bullet}T+H^{\bullet}$, $R_TA \rightarrow T^{\bullet}A+H^{\bullet}$ calculées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) à $T=298K$ et $P=1atm$. Les valeurs sont exprimées en kJ/mol.

Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$	Système	$\Delta G_{\varepsilon=1}$
R_GT	0,0	R_AT	0,0
TS1_GT	99,5	TS1_AT	184,8
IR1_GT	30,9	IR1_AT	44,3
TS2_GT	199,4	TS2_AT	197,7
G [•] T+H [•]	167,2	A [•] T+H [•]	161,8
R_TG	0,0	R_TA	0,0
TS1_TG	90,7	TS1_TA	173,9
IR1_TG	39,3	IR1_TA	52,7
TS2_TG	188,5	TS2_TA	208,2
IR2_TG	22,6	IR2_TA	56,0
TS3a_TG	145,0	TS3a_TA	139,6
T [•] G+H [•]	119,5	T [•] A+H [•]	102,8

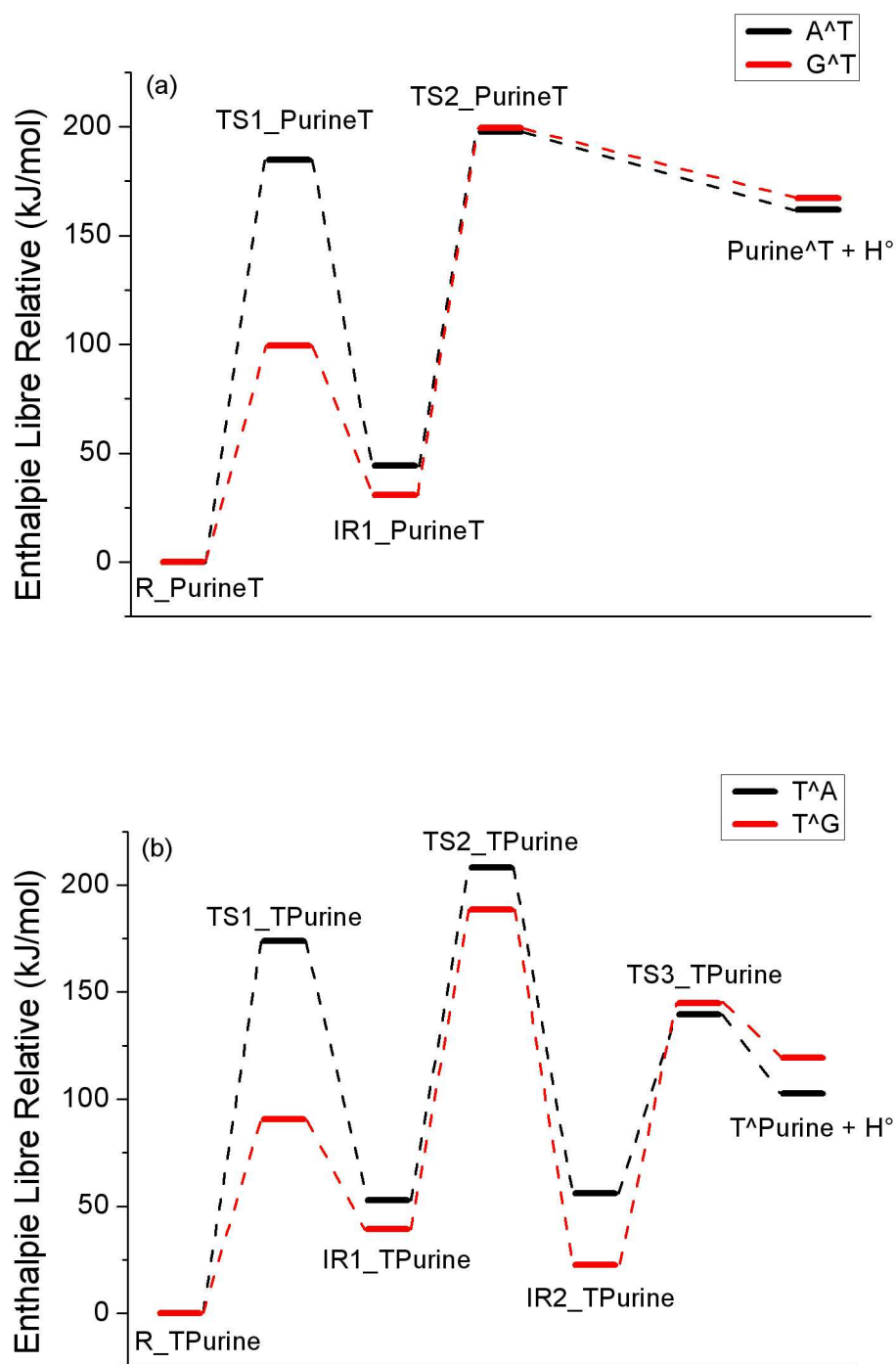


Figure 7-9. Evolution de l'enthalpie libre au cours des mécanismes réactionnels étudiés pour la formation des lésions tandem $G^A T$ (a) et $T^A G$ (b) dans le vide.

7.2.3.1. Les réactifs radicalaires R_GT et R_TG

On peut remarquer sur les Figures 7-7 et 7-8 que les plans définis par les cycles aromatiques des deux bases ne sont parallèles ni dans R_GT ni dans R_TG , ce qui traduit une orientation relative

des deux bases vicinales différente de celle rencontrée dans l'ADN double brin. Ceci est dû au fait que les contraintes stériques sont moins importantes dans un dinucléoside que dans une double hélice d'ADN. Ainsi, la distance entre le carbone CT du résidu thymine et le carbone C8 de la guanine est de 7,324 Å dans R_GT et 3,728 Å dans R_TG alors que dans l'ADN elle est de 3,58 Å lorsque la guanine est du côté de l'extrémité 5' et de 6,30 Å lorsqu'elle se situe du côté de l'extrémité 3'. Cependant, le fait que le modèle dinucléoside ait permis de générer expérimentalement les lésions T^Purine et Purine^T, et de rationaliser d'un point de vue théorique les taux de formation différents des lésions A^T et T^A laisse à penser qu'il doit s'agir d'un modèle suffisant pour comprendre la différence de réactivité entre la guanine et l'adénine vis-à-vis de la formation de ce type de lésions tandem.

Conformément à ce qui est attendu, l'électron célibataire des radicaux R_GT et R_TG est selon les Tableaux 7-3 et 7-4 entièrement localisé sur le résidu thymine, principalement au niveau du carbone CT (0,71-0,72 e) mais également au niveau des carbones C6 (0,48-0,50 e) et C5 (-0,22 e). Le fait que la thymine se situe du côté de l'extrémité 3' ou du côté de l'extrémité 5' ne semble avoir aucune influence notable sur la répartition de la densité de spin.

7.2.3.2. L'addition radicalaire en C8 de la guanine

L'étape d'addition radicalaire en C8 de la guanine à partir des radicaux R_GT et R_TG est associée à une enthalpie libre d'activation de 99,5 kJ/mol dans le cas de la formation d'IR1_GT, et 90,7 kJ/mol dans le cas de la formation d'IR1_TG. Dans les deux cas il s'agit d'une étape endergonique avec des enthalpies libres de réaction de 30,9 kJ/mol et 39,3 kJ/mol respectivement.

On peut remarquer que de façon analogue à ce qui a été observé par Zhang et Eriksson¹⁸ quant à la formation des lésions S_cdG et S_cdA, l'étape d'addition radicalaire en C8 de la base purique semble bien plus facile dans le cas de la guanine que dans celui de l'adénine. En effet, d'après l'étude de Xerri *et al.*,¹⁹ les formations d'IR1_AT et IR1_TA sont respectivement associées à des enthalpies libres d'activation de 184,8 kJ/mol et 173,9 kJ/mol et des enthalpies libres de réaction de 44,3 kJ/mol et 52,7 kJ/mol. Cependant, la différence de réactivité des deux bases puriques semble plus importante dans le cas de l'addition radicalaire impliquée dans la formation des lésions Purine^T et T^Purine que dans celle impliquée dans la formation des lésions S_cdPurine. Les états de transition TS1_GT, TS1_TG, TS1_AT et TS1_TA ont cependant des structures voisines. Ainsi, la

distance entre le carbone C8 de la base purique et le carbone CT du dérivé de la thymine est de 2,131 Å dans TS1_GT, 2,105 Å dans TS1_TG, 2,142 Å dans TS1_AT et 2,158 Å dans TS1_TA.

Dans le cas de la guanine comme dans celui de l'adénine, l'addition radicalaire en C8 de la base purique semble cinétiquement favorisée lorsque la thymine se situe du côté de l'extrémité 5' et thermodynamiquement plus favorable lorsque la thymine se situe du côté de l'extrémité 3'.

Les radicaux IR1_GT et IR1_TG produits par cette étape ont leur électron célibataire localisé sur la guanine, principalement sur l'azote N7 (0,51-0,53 e), mais également sur les carbones C4 (0,16-0,20 e) et C2 (0,10-0,11). Cette répartition est relativement similaire à celle calculée par Zhang et Eriksson¹⁸ dans le cas des radicaux IR1_S-cG et IR1_S-cA. L'étape d'addition radicalaire en C8 de la guanine se traduit donc par un transfert de densité de spin des atomes CT, C5 et C6 du radical thymine vers les atomes N7, C4 et C2 de la guanine. Alors que la densité de spin portée par l'atome C8 de la guanine est quasiment nulle dans R_GT et R_TG et dans IR1_GT et IR1_TG, il est intéressant de remarquer qu'elle est loin d'être négligeable dans TS1_GT (-0,14 e) et TS1_TG (-0,13 e). Le même résultat est observé pour les états de transition TS1_S-cG et TS1_S-cA.

7.2.3.3. Le départ de H8

L'étape IR1_GT-TS2_GT_G^T+H• correspond à la rupture homolytique de la liaison C8-H8 d'IR1_GT. Ceci est confirmé par le fait que la majorité de la densité de spin de l'état de transition TS2_GT, dans lequel la distance entre C8 et H8 est de 2,296 Å, soit portée par l'atome H8 (0,87 e). Cette étape est associée à une enthalpie libre d'activation de 168,5 kJ/mol, soit 14,9 kJ/mol de plus que dans l'étape équivalente avec une adénine à la place de la guanine.

L'étape IR1_TG-TS2_TG_IR1_TG correspond quant à elle au transfert de l'atome d'hydrogène H8 du carbone C8 de la guanine d'IR1_TG vers le carbone C5 de la thymine. En effet, dans TS2_TG, l'atome H8 porte une densité de spin de 0,73 e. Celle portée par l'atome C6 de la thymine est très faible, 0,03 e mais légèrement supérieure à sa valeur dans IR1_TG (0,01 e). Par contre, dans le radical IR2_TG, la majorité de la densité de spin est portée par l'atome C6 de la thymine (0,87 e). Ceci indique que l'état de transition TS2_TG est relativement précoce, ce qui est confirmé par le fait que la distance entre le carbone C8 de la guanine et H8 y soit de 1,846 Å et celle entre le carbone C5 de la thymine et H8 de 2,869 Å. L'enthalpie libre d'activation de l'étape est de 149,2 kJ/mol, soit 6,3 kJ/mol de moins que pour l'étape équivalente avec une adénine.

Enfin, la rupture homolytique de la liaison C5-H8 de la thymine d'IR2_TG est associée à une enthalpie libre d'activation de 122,4 kJ/mol, soit 38,8 kJ/mol de plus que celle associée à l'étape IR2_AT-TS3a_AT-A[•]T+H[•]. Conformément à ce qui est attendu, la majorité de la densité de spin de l'état de transition TS3a_TG est portée par l'hydrogène H8 (0,81 e). La distance entre le carbone C5 de la thymine et l'hydrogène H8 est alors de 1,975 Å, une distance relativement plus courte que celle entre le carbone C8 de la guanine et H8 dans l'état de transition TS2_GT. L'état de transition TS3a_TG apparaît donc plus précoce que l'état de transition TS2_GT.

Compte-tenu de ce qui précède, il semble donc que la présence d'une guanine plutôt que d'une adénine affecte beaucoup moins la rupture homolytique de la liaison C8-H8 que l'addition radicalaire en C8. Cependant, de façon surprenante, la nature de la base purique semble avoir une influence plus grande sur la rupture homolytique de la liaison C5-H8 de la base thymine voisine que sur celle de la liaison C8-H8 de la base purique.

7.2.3.4. Etape déterminante pour la différence de réactivité entre adénine et guanine

Selon les mécanismes réactionnels étudiés pour la formation des lésions tandem G[•]T et T[•]G, l'addition radicalaire en C8 de la guanine n'est pas l'étape cinétiquement limitante. Néanmoins, la grande différence observée dans la barrière d'activation associée à l'addition radicalaire en C8 de la base purique selon la nature de la base purique peut expliquer la différence de réactivité entre guanine et adénine. En effet, il se forme plus d'intermédiaires IR1_PurineT et IR1_TPurine dans le cas de la guanine que dans celui de l'adénine et c'est une étape nécessaire à la formation des lésions Purine[•]T et T[•]Purine. Puisqu'une fois cet intermédiaire formé, le reste de la réaction semble moins affecté par la nature de la base purique, ceci est cohérent avec des vitesses de formation des lésions G[•]T et T[•]G respectivement plus élevées que celles des lésions A[•]T et T[•]A.

7.2.3.5. Nature électrophile ou nucléophile de l'attaque radicalaire

La différence de réactivité entre guanine et adénine vis-à-vis de la formation de lésions tandem semble donc liée à la plus ou moins grande aptitude des deux bases à subir une addition radicalaire au niveau de leur carbone C8. Pour rationaliser cette différence de réactivité, il faut avant tout déterminer la nature nucléophile ou électrophile de l'attaque radicalaire mise en jeu. La Figure 7-10 présente la géométrie de l'état de transition TS1_GT ainsi que l'allure de son orbitale moléculaire de Khon-Sham simplement occupée (SOMO pour *Single Occupied Molecular Orbital*). Elle présente également l'allure de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée de la

guanine et celle de la SOMO du radical thymine issu de l'arrachement d'un atome d'hydrogène de son groupement méthyle. La SOMO de TS1_GT est délocalisée sur les résidus de la guanine et de la thymine. On peut remarquer l'analogie entre la HOMO de la guanine et la contribution de la guanine à la SOMO de TS1_GT. De même, la contribution du radical thymine à la SOMO de TS1_GT a la même allure que la SOMO du radical thymine. Ceci signifie que la SOMO de TS1_GT résulte de l'interaction entre la HOMO de la guanine et la SOMO du radical thymine. En conséquence, le radical thymine est un radical électrophile. S'il s'agissait d'un radical nucléophile, la SOMO de TS1_GT devrait résulter de l'interaction entre la SOMO du radical thymine et la LUMO de la guanine. La guanine subit donc une attaque radicalaire électrophile au niveau de son carbone C8 qui joue donc le rôle de site nucléophile.

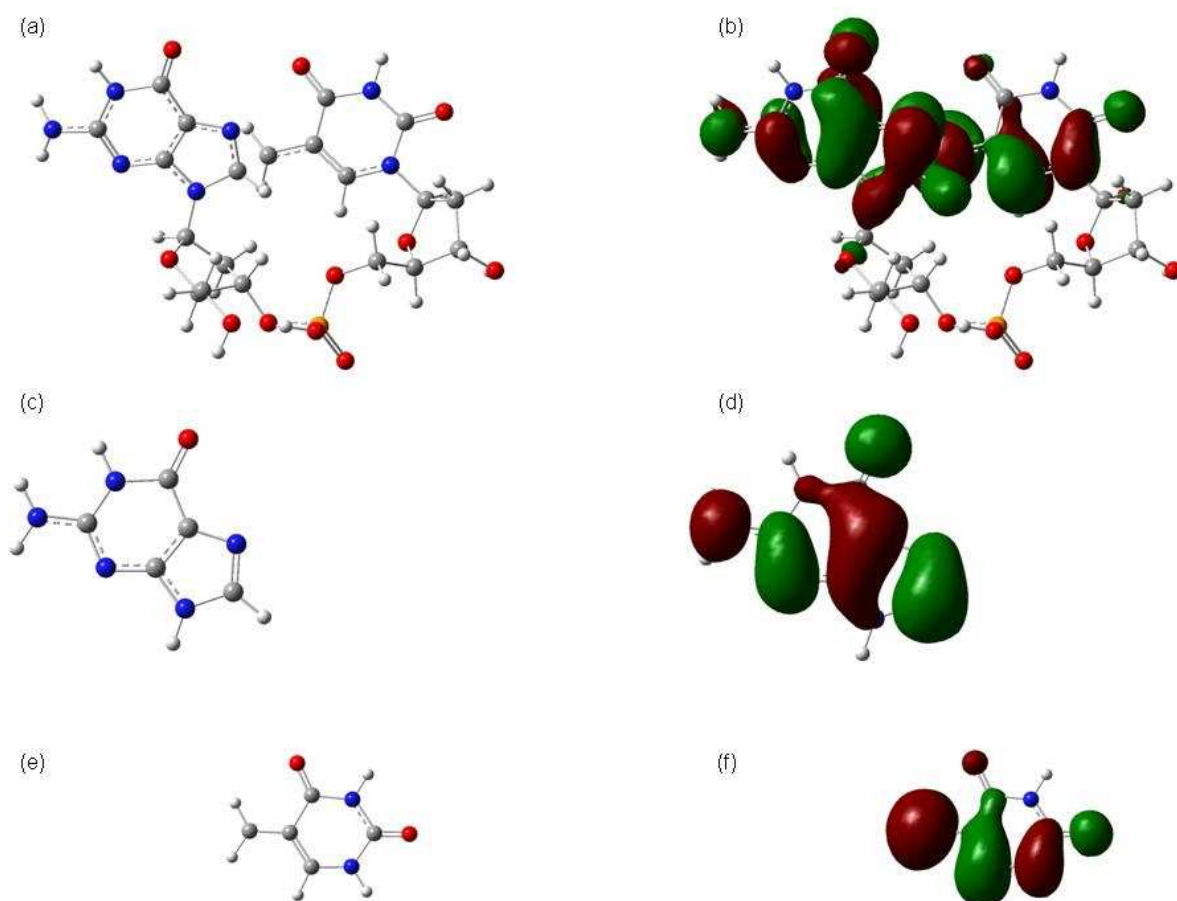


Figure 7-10. Géométrie (a) et orbitale moléculaire de Kohn-Sham simplement occupée (b) de l'état de transition TS1_GT. Géométrie (c) et orbitale moléculaire de Kohn-Sham la plus haute occupée (d) de la guanine. Géométrie (e) et orbitale moléculaire de Kohn-Sham simplement occupée (f) du radical thymine issu de l'arrachement d'un atome d'hydrogène du groupement méthyle.

7.3. Rationalisation de la différence de réactivité guanine/adénine

Compte-tenu de ce qui précède, la différence de réactivité entre la guanine et l'adénine vis-à-vis de la formation de lésions tandem doit venir d'une différence au niveau du caractère nucléophile de leur carbone C8. Ceci est très nettement mis en évidence par la comparaison de leurs descripteurs duals canoniques respectifs, représentés sur la Figure 7-11.

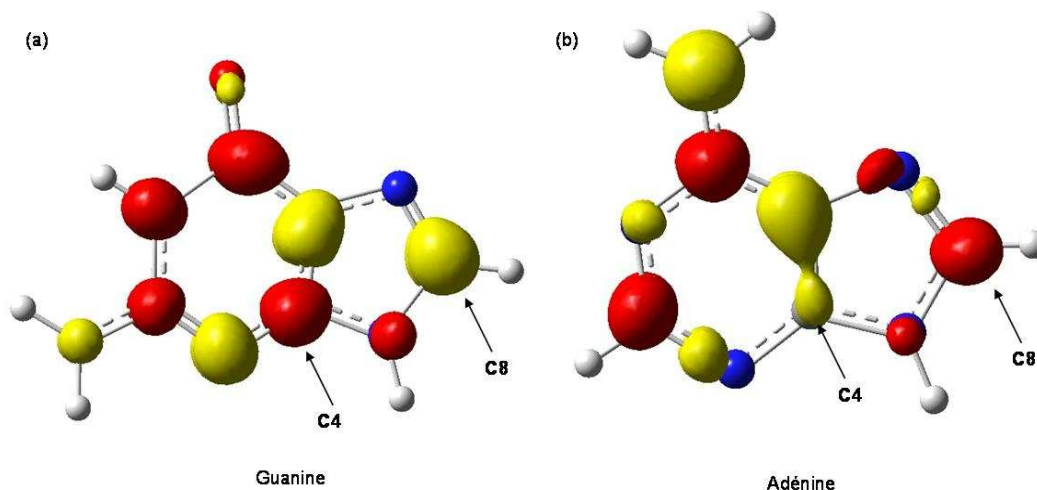


Figure 7-11. Descripteurs duals canoniques $f^{(2)}(\vec{r})$ pour la guanine (a) et l'adénine (b) calculés au niveau B3LYP/6-311G(d,p) par application des équations (4-54), (4-121) et (4-122), i.e. en négligeant la relaxation orbitale. Les zones rouges correspondent à des zones positives de $f^{(2)}(\vec{r})$ et les zones jaunes à des zones négatives. Les positions des carbones C4 et C8 sont indiquées par des flèches.

Les zones rouges correspondent à des zones positives du descripteur dual canonique et donc à des sites plus électrophiles que nucléophiles, comme cela a été vu au chapitre 4. A l'inverse, les zones jaunes correspondent à des zones négatives du descripteur dual et donc à des sites plus nucléophiles qu'électrophiles. En conséquence, le carbone C8 de la guanine est plus nucléophile qu'électrophile tandis que celui de l'adénine est plus électrophile que nucléophile. Ceci est donc cohérent avec le fait que le carbone C8 de la guanine subisse plus facilement une attaque électrophile de la part du radical thymine que celui de l'adénine.

Les trois radicaux représentés sur la deuxième ligne de la Figure 7-2 sont en réalité des radicaux électrophiles. Ils réagissent donc tous les trois préférentiellement avec le carbone C8 de la guanine plutôt qu'avec celui de l'adénine.

Il est intéressant de remarquer que ces deux bases, de structures pourtant très voisines aient une réactivité si différente au niveau d'un site réactionnel. Comme on peut le voir sur la Figure 7-11, cette réactivité est également inversée au niveau du carbone C4. Ainsi le carbone C4 de la guanine apparaît plus électrophile que nucléophile tandis que celui de l'adénine apparaît plus nucléophile qu'électrophile. Or il a été montré expérimentalement qu'en milieu aérobie, le radical R1_TG, électrophile, peut conduire en faibles proportions à une addition radicalaire au niveau du carbone C4 de la guanine.¹⁰ L'équivalent avec l'adénine n'a à notre connaissance pas été rapporté. Il serait intéressant de l'identifier et de mesurer les taux de formation relatifs des deux lésions. Selon nos prédictions, la lésion tandem impliquant l'adénine devrait cette fois se former préférentiellement à celle impliquant la guanine.

Il semble ici important de rappeler que le descripteur dual, issu de l'ensemble de représentation canonique (voir chapitre 4), n'est pas un descripteur de réactivité « size-consistent ». Néanmoins, parce qu'il peut prendre des valeurs positives ou négatives selon la nature de la réactivité (électrophile ou nucléophile) mise en jeu, il peut se révéler d'une utilisation très commode pour mettre en évidence des différences de nature de réactivité, et ceci même dans le cas de systèmes de tailles différentes, comme la guanine et l'adénine.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, la différence de réactivité observée expérimentalement entre la guanine et l'adénine vis-à-vis de la formation de lésions tandem mettant en jeu une addition radicalaire au niveau du carbone C8 de la base purique a été étudiée. L'étude de deux exemples particuliers, les formations anaérobie d'une liaison covalente entre le carbone C5' d'un sucre et le carbone C8 d'une base purique du même nucléotide, et d'une liaison covalente entre le carbone du groupement méthyle d'une thymine et le carbone C8 d'une base purique adjacente, ont pu mettre en évidence que c'est l'étape d'addition radicalaire en C8 de la base purique qui est responsable de la différence de réactivité observée entre guanine et adénine. Lors de cette attaque radicalaire, le radical joue le rôle de l'électrophile et le carbone C8 de la base purique celui du nucléophile. Le calcul du descripteur dual canonique des deux bases a montré que le carbone C8 de la guanine est plus nucléophile qu'électrophile tandis que celui de l'adénine est plus électrophile qu'nucléophile. Ceci permet d'expliquer la différence de réactivité des deux bases. Le raisonnement peut se

poursuivre plus avant, permettant de prédire une différence de réactivité des deux bases vis-à-vis de réactions mettant en jeu leur carbone C4.

Références

-
- ¹ H. C. Box, J. D. Dawidzik et E. E. Budzinski, « Free radical-induced double lesions in DNA », *Free Radic. Biol. Med.* 2001, 31, 856-868.
- ² H. C. Box, E. E. Budzinski, J. B. Dawidzik, J. S. Gobey et H. G. Freund, « Free radical induced tandem base damage in DNA oligomers », *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 23, 1021-1030.
- ³ S. Bellon, J.-L. Ravanat, D. Gasparutto et J. Cadet, « Cross-Linked Thymine-Purine Base Tandem Lesions: Synthesis, Characterization, and Measurement in γ -Irradiated Isolated DNA », *Chem. Res. Toxicol.* 2002, 15, 598-606.
- ⁴ C. Chatgililoglu, M. Guerra et Q. G. Mulazzani, « Model studies of DNA C5' radicals. Selective generation and reactivity of 2'-deoxyadenosin-5'-yl radical », *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3839-3848.
- ⁵ A. Manetto, D. Georganakis, L. Leondiadis, T. Gimisis, P. Mayer, T. Carell et C. Chatgililoglu, « Independent generation of C5'-nucleosidyl radicals in thymidine and 2'-deoxyguanosine », *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3659-3666.
- ⁶ P. Jaruga et M. Dizdaroglu, « 8,5'-Cyclopurine-2'-deoxynucleosides in DNA: Mechanisms of formation, measurement, repair and biological effects », *DNA repair* 2008, 7, 1413-1425.
- ⁷ H. C. Box, E. E. Budzinski, H. G. Freund, M. S. Evans, H. B. Patrzyc, J. C. Wallace et A. E. Maccubin, « Vicinal lesions in X-irradiated DNA ? », *Int. J. Radiat. Biol.* 1993, 64, 261-263.
- ⁸ A.-G. Bourdat, T. Douki, S. Frelon, D. Gasparutto et J. Cadet, « Tandem Base Lesions Are Generated by Hydroxyl Radical within Isolated DNA in Aerated Aqueous Solution », *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4549-4556.
- ⁹ H. C. Box, E. E. Budzinski, J. Dawidzik et H. G. Freund, « Novel double lesion in X-irradiated DNA consists of a strand break and a base modification », *Rad. Res.* 2001, 156, 215-219.
- ¹⁰ T. Delatour, T. Douki, D. Gasparutto, M.-C. Brochier et J. Cadet, « A novel vicinal lesion obtained from the oxidative photosensitization of TpdG: Characterization and mechanistic aspects », *Chem. Res. Toxicol.* 1998, 11, 1005-1013.
- ¹¹ H. C. Box, E. E. Budzinski, J. D. Dawidzik, J. C. Wallace, M. S. Evans et J. S. Gobey, « Radiation-induced formation of a crosslink between base moieties of deoxyguanosine and thymidine in deoxygenated solutions of d(CpGpTpA) », *Rad. Res.* 1996, 145, 641-643.
- ¹² N. Mariaggi, J. Cadet et R. Téoule, « Cyclisation radicalaire de la desoxy-2'-adénosine en solution aqueuse, sous l'effet du rayonnement gamma », *Tetrahedron* 1976, 32, 2385-2387.

- ¹³ J. Cadet et M. Berger, « Radiation-induced decomposition of the purine bases within DNA and related model compounds », *Int. J. Radiat. Biol.* 1985, 47, 127-143.
- ¹⁴ T. Douki, J. Rivière et J. Cadet, « DNA Tandem Lesions Containing 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and Formamido Residues Arise from Intramolecular Addition of Thymine Peroxyl Radical to Guanine », *Chem. Res. Toxicol.* 2002, 15, 445-454.
- ¹⁵ P. Wardman, « Reduction potentials of one-electron couples involving free radicals in aqueous solution », *J. Phys. Chem. Ref. Data* 1989, 18, 1637-1723.
- ¹⁶ M. Dizdaroglu, P. Jaruga et H. Rodriguez, « Identification and quantification of 8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosine in DNA by liquid chromatography/mass spectroscopy », *Free Radic. Biol. Med.* 2001, 30, 774-784.
- ¹⁷ P. Jaruga, M. Birincioglu, H. Rodriguez et M. Dizdaroglu, « Mass spectrometric assays for the tandem lesion 8,5'-cyclo-2'-deoxyguanosine in mammalian DNA », *Biochemistry* 2002, 41, 3703-3711.
- ¹⁸ R. B. Zhang et L. A. Eriksson, « Theoretical study of the tandem cross-linkage lesion in DNA », *Chem. Phys. Lett.* 2006, 417, 303-308.
- ¹⁹ B. Xerri, C. Morell, A. Grand, J. Cadet, P. Cimino et V. Barone, « Radiation-induced formation of DNA intrastrand crosslinks between thymine and adenine bases: a theoretical approach », *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 3986-3992.
- ²⁰ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ²¹ V. Labet, C. Morell, A. Grand, J. Cadet, P. Cimino et V. Barone, « Formation of cross-linked adducts between guanine and thymine mediated by hydroxyl radical and one-electron oxidation: a theoretical study », *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 3300-3305.

Quatrième partie :

De l'étude de la formation photochimique de
dimères de bases pyrimidiques à la
proposition d'un descripteur de réactivité
locale pour les états excités

Chapitre 8

Etude mécanistique de la formation du photoproduit (6-4) impliquant deux thymine adjacentes

Introduction

Lorsque l'ADN est soumis à un rayonnement ultraviolet de type UV-B (290-320 nm), ses bases nucléiques peuvent être excitées puis impliquées dans des réactions photochimiques conduisant à la formation de lésions. C'est ainsi que sont formés les dimères de bases pyrimidiques présentés au chapitre 1. Ces dimères se forment au niveau de sites bipyrimidiques et peuvent être de deux types : les cyclobutadipyrimidines (CPD) et les pyrimidine(6-4)pyrimidones (6-4PP).¹ Conformément aux règles de Woodward-Hoffmann,^{2,3} les premières résultent de la photocycloaddition [2+2] supra-supra entre les deux doubles liaisons C5-C6 des deux bases pyrimidiques adjacentes. Quant aux secondes, il est supposé qu'elles impliquent la photocycloaddition [2+2] supra-supra entre la liaison C5-C6 de la base pyrimidique située du côté 5' et le groupement carbonyle / imino de la thymine / cytosine adjacente. L'intermédiaire oxétane / azétidine ainsi formé se réarrange alors pour donner la pyrimidine(6-4)pyrimidone correspondante. Jusqu'à présent, aucun intermédiaire oxétane ou azétidine n'a pu être identifié. Cependant le fait qu'un intermédiaire thiétane a pu être isolé et caractérisé dans le cas de la formation d'un photoproduit 6-4PP entre une thymine et une 4-thiothymine⁴ est un élément en

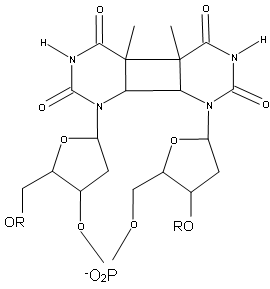
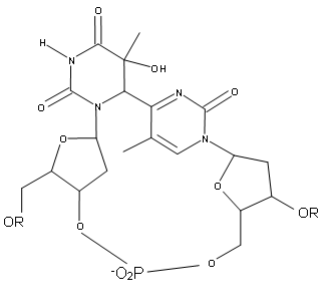
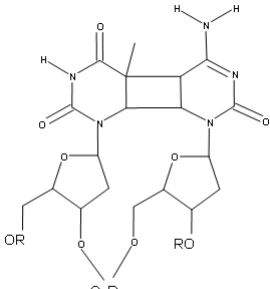
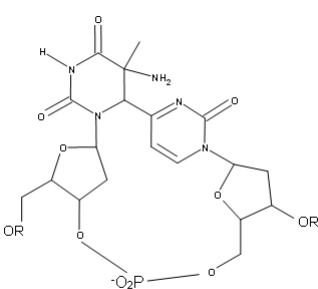
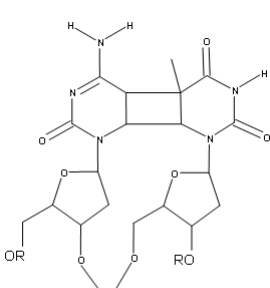
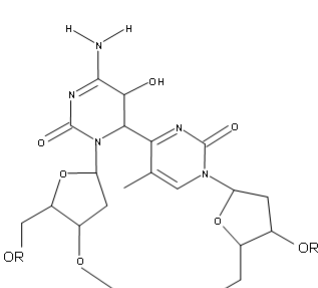
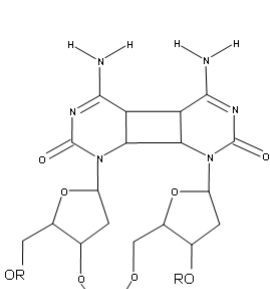
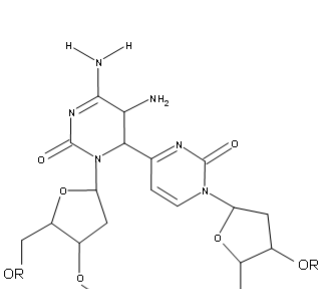
faveur de ce mécanisme. Il est important de noter que selon ce dernier, lorsqu'une cytosine est impliquée à l'extrémité 3' dans la formation d'un photoproduit 6-4PP, il est nécessaire qu'elle se trouve sous une forme tautomérique imino.

Il a été mis en évidence expérimentalement que tous les photoproduits CDP et 6-4PP susceptibles de se former (Tableau 8-1), sont produits effectivement dans des proportions très différentes, comme on peut le voir sur la Figure 8-1.^{5,6,7,8}

Ainsi, à un site bipyrimidique donné, le photoproduit CPD se forme de façon préférentielle par rapport au photoproduit 6-4PP. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des sites 5'-TT-3' et 5'-CT-3', c'est-à-dire lorsque c'est une thymine qui se situe du côté de l'extrémité 3' du brin d'ADN. En effet, les CPD se forment alors dix fois plus que les 6-4PP. On peut également remarquer que les thymines semblent plus réactives que les cytosines vis-à-vis de la formation de ce type de photoproduits. En effet, les lésions TT_CPD sont les plus fréquentes alors que les lésions CC_CPD et CC_64_PP sont plutôt rares. Enfin, on peut noter un effet de séquence puisque les photoproduits TC_CPD et CT_CPD ne se forment pas dans les mêmes proportions.

L'objectif de ce chapitre est d'une part d'apporter des éléments théoriques permettant d'appuyer le mécanisme de formation supposé des photoproduits 6-4PP, en ce qui concerne le passage par un intermédiaire de type oxétane ou azétidine. Il s'agit également de fournir des éléments de compréhension au fait que les photoproduits 6-4PP se forment plus difficilement que les CPD correspondants, et ceci d'autant plus lorsque c'est une thymine qui se situe à l'extrémité 3'. Ainsi, il a été choisi d'étudier d'un point de vue théorique le mécanisme de formation de la lésion TT_64_PP. La démarche utilisée est détaillée dans le paragraphe suivant.

Tableau 8-1: Structures chimiques des cyclobutadipyrimidines (CPD) et photoproduits pyrimidine(6-4)pyrimidones (6-4PP) susceptibles de se former au niveau des sites dipyrimidiques. Les notations utilisées dans la suite pour les nommer sont également indiquées.

Site bipyrimidique	Cyclobutadipyrimidines	Pyrimidine(6-4)pyrimidone
5'-TT-3'	 <p>TT_CPD</p>	 <p>TT_64_PP</p>
5'-TC-3'	 <p>TC_CPD</p>	 <p>TC_64_PP</p>
5'-CT-3'	 <p>CT_CPD</p>	 <p>CT_64_PP</p>
5'-CC-3'	 <p>CC_CPD</p>	 <p>CC_64_PP</p>

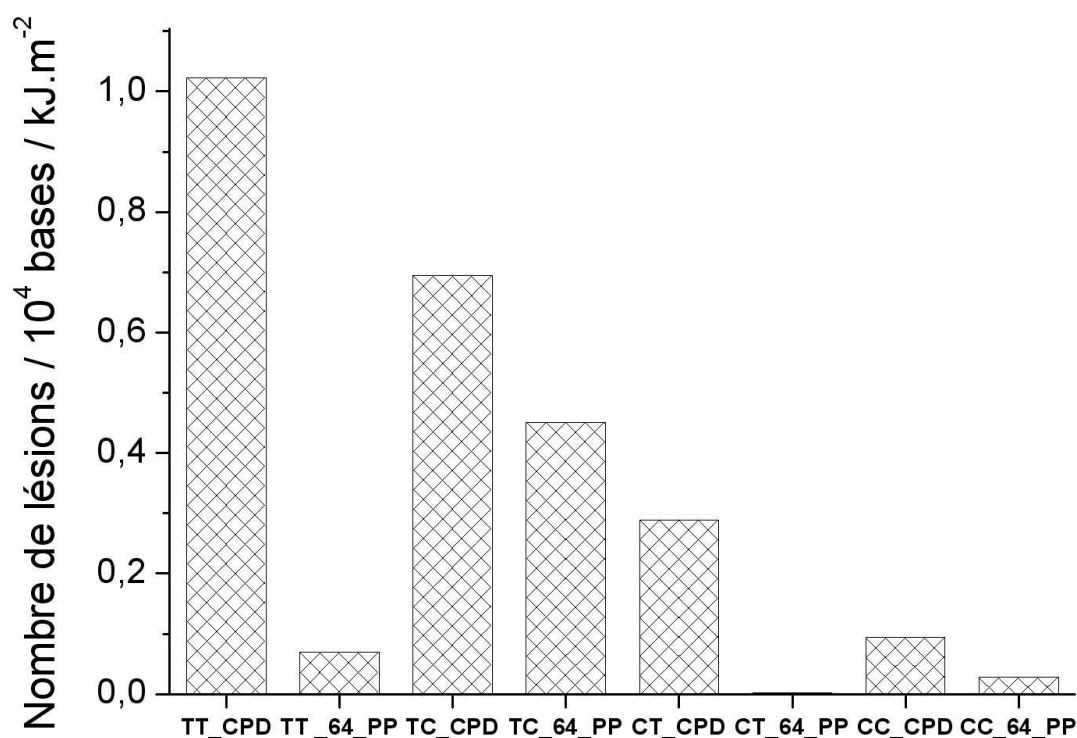


Figure 8-1. Taux de formation des photoproduits CPD et 6-4PP dans de l'ADN isolé soumis à un rayonnement UVB, selon la référence.42.

8.1 Démarche

8.1.1. Choix de la TDDFT

Eriksson *et al.* ont pu rationaliser le fait que la thymine soit plus réactive que la cytosine vis-à-vis de la formation des cyclobutadipyrimidines en utilisant les méthodes de la DFT et à la TDDFT.^{9,10,11,12} Dans ces études, les sites bipyrimidiques sont modélisés par deux bases en interaction. Les sucres et le groupement phosphate par lesquels elles sont reliées l'une à l'autre sont occultés pour des raisons pratiques de temps de calcul. Dans un premier temps, le mécanisme de formation de chaque CPD est exploré à l'état fondamental par DFT. Des calculs IRC sont alors réalisés à partir de l'état de transition associé à la cycloaddition, puis l'énergie d'excitation verticale de chaque point vers le premier état singulet excité est évaluée par TDDFT, ce qui permet d'avoir accès à une partie de la surface d'énergie potentielle du premier état excité singulet. Les différences de réactivité des deux bases sont alors expliquées en termes de barrières d'activation sur la surface

d'énergie potentielle excitée et d'écart énergétique entre les surfaces d'énergie potentielle fondamentale et excitée.

Très récemment, une étude expérimentale par spectroscopie femtoseconde a mis en évidence que le photoproduit TT_CPD se forme en moins d'1 ps après l'irradiation lorsque les deux thymines sont correctement orientées l'une par rapport à l'autre.¹³ Ceci suggère d'une part que la formation du photoproduit se fait sans barrière et passe par une intersection conique. D'autre part, le faible taux de TT_CPD dans l'ADN suggère que l'orientation relative des deux bases l'une par rapport à l'autre au moment de l'irradiation est d'une grande importance. Si le premier point incite à traiter le problème de formation des dimères de bases pyrimidiques par des méthodes de type CASSCF afin de localiser l'intersection conique mise en jeu, le deuxième point incite à modéliser les sites bipyrimidiques en tenant compte de la présence des deux sucres et du groupement phosphate reliant deux bases adjacentes. Dans le cadre de notre étude du mécanisme de formation du photoproduit TT_64_PP, nous avons choisi de modéliser le site bipyrimidique par un dinucléoside monophosphate. Avec un système de cette taille, il est difficilement envisageable de traiter le problème par des méthodes de type CASSCF. En effet, quelques études théoriques très récentes se sont intéressées à la formation des photoproduits TT_CPD et CC_CPD par CASSCF^{14,15,16} mais le système est modélisé par deux bases en interaction sans tenir compte de la présence des sucres et du groupement phosphate. Nous avons donc choisi d'aborder le problème selon la même méthode que celle utilisée par Eriksson *et al.*, c'est-à-dire par DFT et TDDFT, tout en étant bien conscient du fait que si la TDDFT présente l'avantage de calculer les énergies d'excitation de systèmes de grandes tailles avec une exactitude relativement satisfaisante et un temps de calcul relativement court, elle ne permet pas de localiser les intersection coniques entre deux surfaces d'énergie potentielle.^{17,18} Malgré tout, les bons résultats qualitatifs obtenus par Eriksson *et al.* dans le cas de la formation des CPD laisse à penser qu'il peut s'agir d'une bonne méthode pour traiter le problème relativement voisin de la formation des 6-4PP.

8.1.2. Choix de la fonctionnelle et de la base

Comme pour l'étude des réactions de désamination de la cytosine, les optimisations de géométries ont été faites par DFT avec la fonctionnelle B3LYP à l'aide du logiciel Gaussian 03.¹⁹ Compte-tenu de la taille du dinucléoside monophosphate 5'-TT-3' (64 noyaux atomiques et 286 électrons), le système a été modélisé à l'aide de la base de Pople double-zeta 6-31G(d,p). Les analyses

vibrationnelles, les calculs IRC ainsi que l'évaluation des énergies d'excitation verticale par TDDFT ont été réalisés avec la même fonctionnelle et la même base que les optimisations de géométries.

8.2 Etude mécanistique

8.2.1 Chemin de réaction à l'état fondamental

Dans un premier temps, le mécanisme réactionnel de formation du photoproduit TT_64_PP a été exploré à l'état fondamental, avec l'hypothèse d'un passage par un intermédiaire réactionnel de type oxétane. Ce schéma réactionnel est détaillé sur la Figure 8-2 qui précise également les notations utilisées pour nommer les différents points stationnaires impliqués ainsi que leurs atomes.

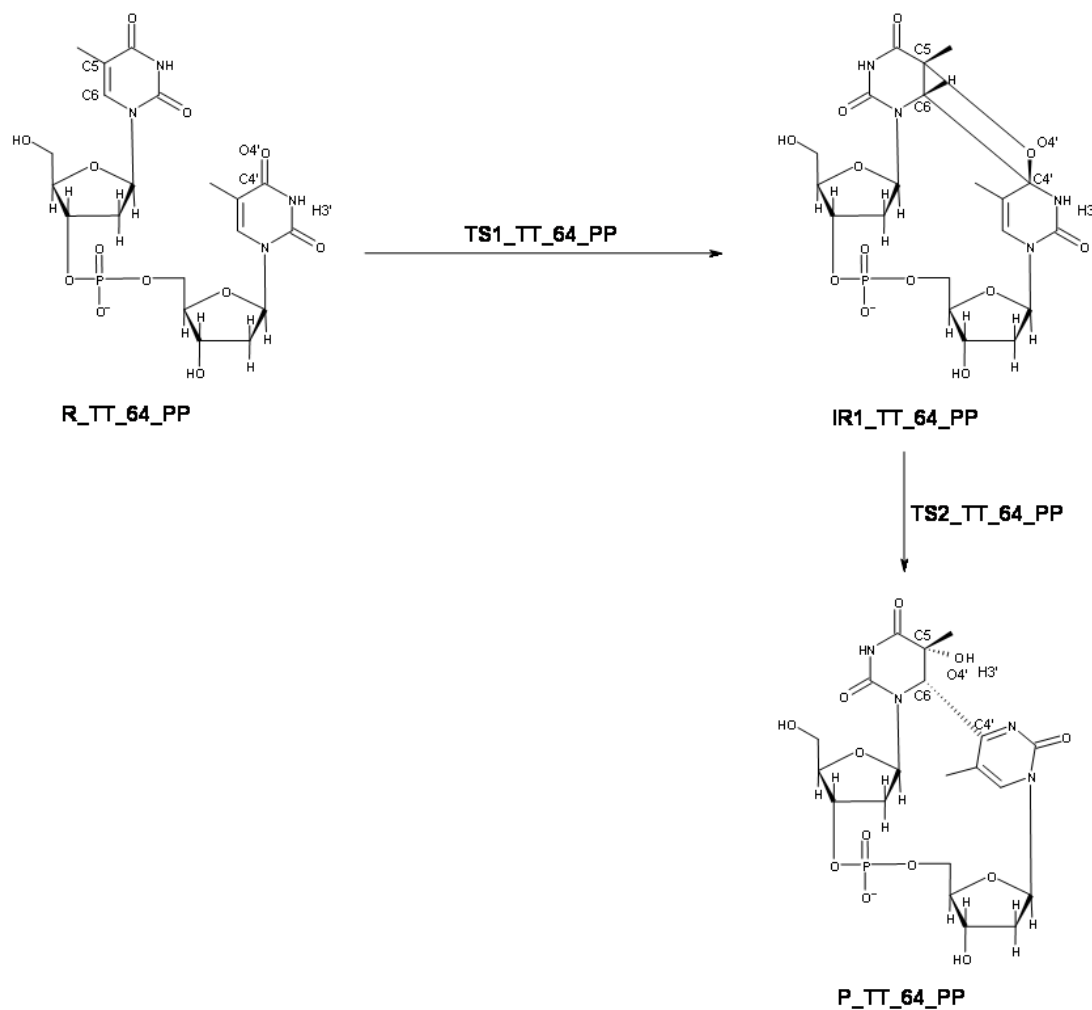


Figure 8-2. Mécanisme réactionnel étudié par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour la formation de P_TT_64_PP à l'état fondamental.

Ainsi, à partir du réactant R_TT_64_PP qui correspond au dinucléoside monophosphate 5'-TT-3', une cycloaddition [2+2] mettant en œuvre une approche supra-supra des deux thymines a lieu entre la double liaison C5-C6 de la thymine de l'extrémité 5' et la double liaison O4'-C4' de la thymine de l'extrémité 3'. Il en résulte la formation de l'intermédiaire réactionnel IR1_TT_64_PP via l'état de transition TS1_TT_64_PP, où deux liaisons covalentes se sont établies entre le carbone C5 de la thymine de l'extrémité 5' et l'oxygène O4' de la thymine de l'extrémité 3', de même qu'entre le carbone C6 de la thymine de l'extrémité 5' et le carbone C4' de la thymine de l'extrémité 3'. L'intermédiaire IR1_TT_64_PP présente donc un cycle à quatre chaînons de type oxétane. Le transfert intramoléculaire du proton H3' porté par l'azote N3' du dérivé de la thymine de l'extrémité 3' vers son oxygène O4' induit alors la rupture de la liaison C4'-O4' et conduit alors directement à la formation du photoproduit TT_64_PP via l'état de transition TS2_TT_64_PP.

8.2.1.1 Géométries et énergies

Les géométries obtenues pour les réactants, états de transition et produits de chacune de ces deux étapes élémentaires sont représentées sur les Figures 8-3 et 8-4. Quant au Tableau 8-2 il présente l'évolution de quelques distances interatomiques affectées par la réaction.

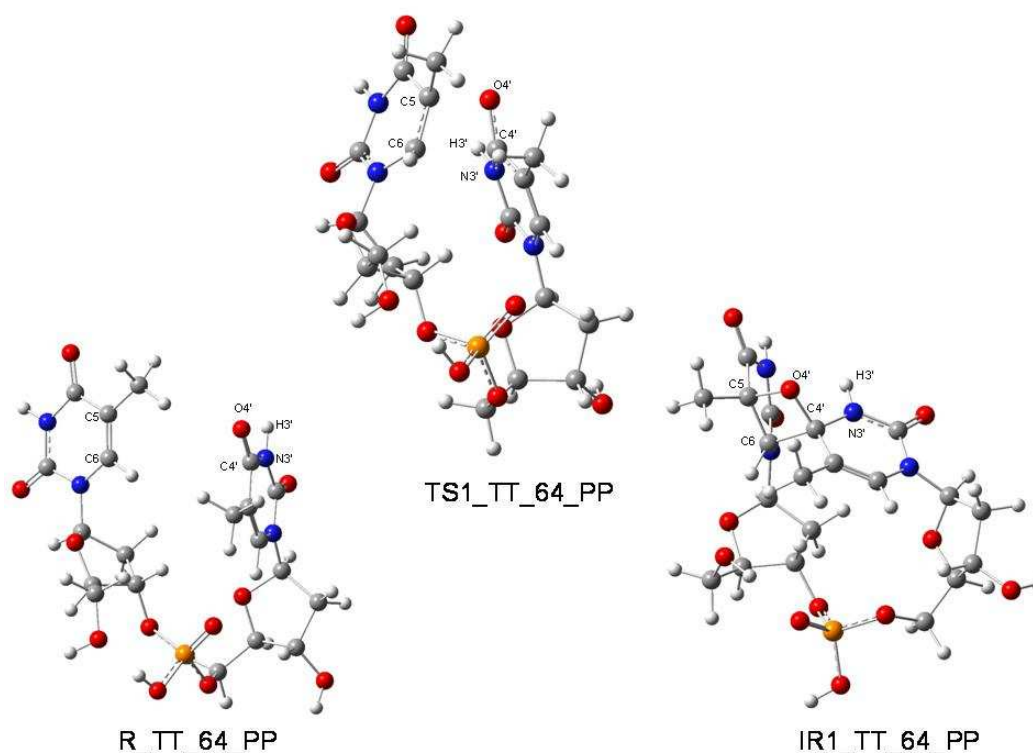


Figure 8-3. Géométries des points stationnaires R_TT_64_PP, TS1_TT_64_PP et IR1_64_PP optimisées par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p).

Dans le réactant R_TT_64_PP, les plans des deux noyaux pyrimidiques sont presque perpendiculaires l'un par rapport à l'autre (79,5°). La distance entre le carbone C5 et l'oxygène O4' est de 4,425 Å tandis que celle entre les carbones C6 et C4' est de 4,453 Å. Dans l'ADN-B, on estime plutôt qu'elles sont respectivement de 3,67 Å et 4,23 Å.²⁰ Quant à l'angle formé par les plans définis par les noyaux pyrimidiques, il est plutôt de 29,5°. L'optimisation sans contrainte de la géométrie de R_TT_64_PP conduit donc à une orientation relative des deux thymines quelque peu différente de celle qui existe dans l'ADN. Par contre, les distances entre les atomes impliqués dans la cycloaddition [2+2] sont du bon ordre de grandeur.

Au niveau de l'état de transition TS1_TT_64_PP associé à la cycloaddition [2+2], la distance entre les atomes C5 et O4' est de 1,741 Å et celle entre les carbones C6 et C4' de 2,358 Å. La formation de la liaison C5-O4' semble donc plus avancée que celle de la liaison C6-C4'. Bien que l'étape élémentaire R_TT_64_PP-TS1_TT_64_PP-IR1_TT_64_PP implique une formation concertée des deux liaisons C5-O4' et C6-C4', ces dernières se forment de façon légèrement asynchrone. On peut remarquer que les liaisons C5-C6 et C4'-O4' sont plus longues dans TS1_TT_64_PP (1,447 Å et 1,331 Å respectivement) que dans R_TT_64_PP (1,351 Å et 1,225 Å respectivement), traduisant le fait qu'elles sont en train de se transformer en simples liaisons.

Dans l'intermédiaire réactionnel IR1_TT_64_PP, les liaisons C5-O4' et C6-C4' sont complètement formées, conférant un caractère oxétane au système. Ainsi les liaisons simples C5-C6 et C6-C4' sont presque de la même longueur (1,542 Å et 1,588 Å respectivement), de même que les liaisons C4'-O4' et C5-O4' (1,459 Å et 1,464 Å respectivement).

Dans l'état de transition TS2_TT_64_PP, associé au transfert intramoléculaire de H3' de N3' vers O4', la distance entre N3' et H3' est de 1,063 Å et celle entre O4' et H3' de 1,727 Å. La distance entre C4' et O4' est allongée de 0,836 Å par rapport à sa valeur dans l'intermédiaire IR1_TT_64_PP, traduisant le fait que le transfert intramoléculaire de H3' s'accompagne d'une ouverture du cycle oxétane par rupture de la liaison C4'-O4'.

Ainsi, dans P_TT_64_PP, les deux bases thymines sont directement liées entre elles par une seule liaison covalente : C6-C4'.

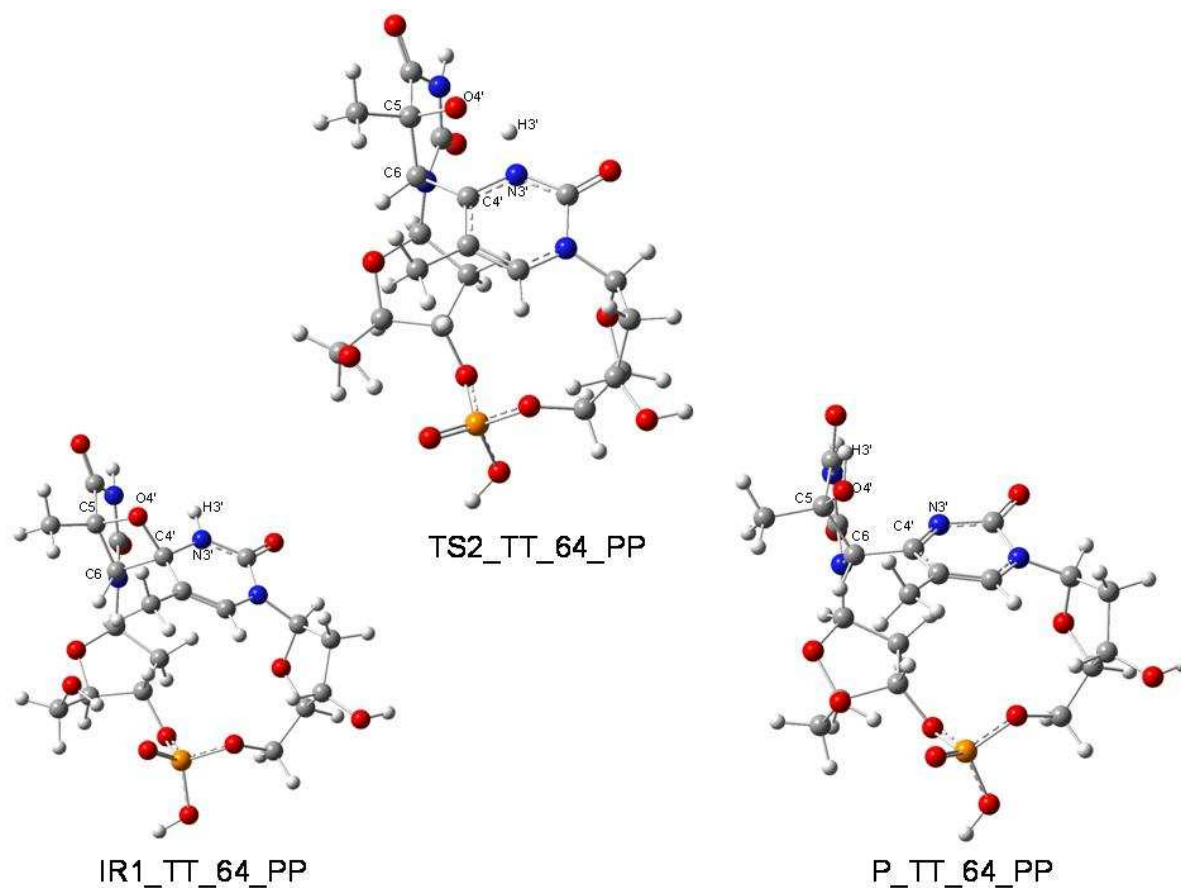


Figure 8-4. Géométries des points stationnaires IR1_TT_64_PP, TS2_TT_64_PP et P_64_PP optimisées par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p).

Tableau 8-2. Quelques distances interatomiques mises en jeu dans les différents points stationnaires du mécanisme étudié pour la formation du photoproduit TT_64_PP. Les valeurs sont données en Å.

	R_TT_64_PP	TS1_TT_64_PP	IR1_TT_64_PP	TS2_TT_64_PP	P_TT_64_PP
C5-C6	1,351	1,447	1,542	1,579	1,550
C4'-O4'	1,225	1,331	1,459	2,295	2,780
C5-O4'	4,425	1,741	1,464	1,384	1,413
C6-C4'	4,453	2,358	1,588	1,544	1,537
N3'-H3'	1,013	1,014	1,011	1,063	3,878
O4'-H3'	2,476	2,425	2,597	1,727	0,976

Les enthalpies et enthalpies libres de ces cinq points particuliers du mécanisme étudié pour la formation thermique de TT_64_PP sont reportées dans le Tableau 8-3. Elles sont données pour une température de $T=298K$ et une pression de $P=1$ atm. La Figure 8-5 présente de façon graphique l'évolution de l'enthalpie libre le long du chemin étudié.

Tableau 8-3. Enthalpies et enthalpies libres relatives dans le vide à $T=298K$ et $P=1$ atm des points $R_TT_64_PP$, $TS1_TT_64_PP$, $IR1_TT_64_PP$, $TS2_TT_64_PP$ et $P_TT_64_PP$ à l'état fondamental. Les valeurs sont données en kJ/mol.

Système	$\Delta H_{\varepsilon=1}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}$
R_TT_64_PP	0,0	0,0
TS1_TT_64_PP	335,0	357,0
IR1_TT_64_PP	153,3	182,0
TS2_TT_64_PP	316,2	348,0
P_TT_64_PP	122,4	146,9

Comme il était prévisible, la cycloaddition [2+2], apparaît cinétiquement très improbable à l'état fondamental avec une enthalpie d'activation de 335,0 kJ/mol et une enthalpie libre d'activation de 357,0 kJ/mol. Du point de vue thermodynamique, il s'agit d'une étape fortement endothermique et endergonique avec une enthalpie de réaction de 153,3 kJ/mol et une enthalpie libre de réaction de 182,0 kJ/mol. Ainsi l'intermédiaire réactionnel oxétane apparaît nettement moins stable d'un point de vue thermodynamique que le cyclobutane TT_CPD dont la formation est selon l'étude d'Eriksson *et al.* associée à une énergie de réaction de l'ordre de 80 kJ/mol. Le produit P_TT_64_PP est plus stable que l'intermédiaire IR1_TT_64_PP mais visiblement moins que TT_CPD. Selon le mécanisme étudié, sa formation à partir de l'intermédiaire oxétane s'accompagne d'une enthalpie d'activation de 162,9 kJ/mol et une enthalpie libre d'activation de 166,0 kJ/mol. Ce sont des valeurs très élevées, incompatibles avec le fait qu'expérimentalement l'intermédiaire oxétane n'ait jamais été isolé. En effet, la décomposition de l'intermédiaire oxétane en P_TT_64_PP se fait très probablement à l'état fondamental. Or des valeurs d'activation si élevées indiquent que le transfert intramoléculaire de H3' de N3' vers O4' ne se fait pas. Le passage de l'intermédiaire IR1_TT_64_PP au produit P_TT_64_PP se fait donc probablement selon un autre processus.

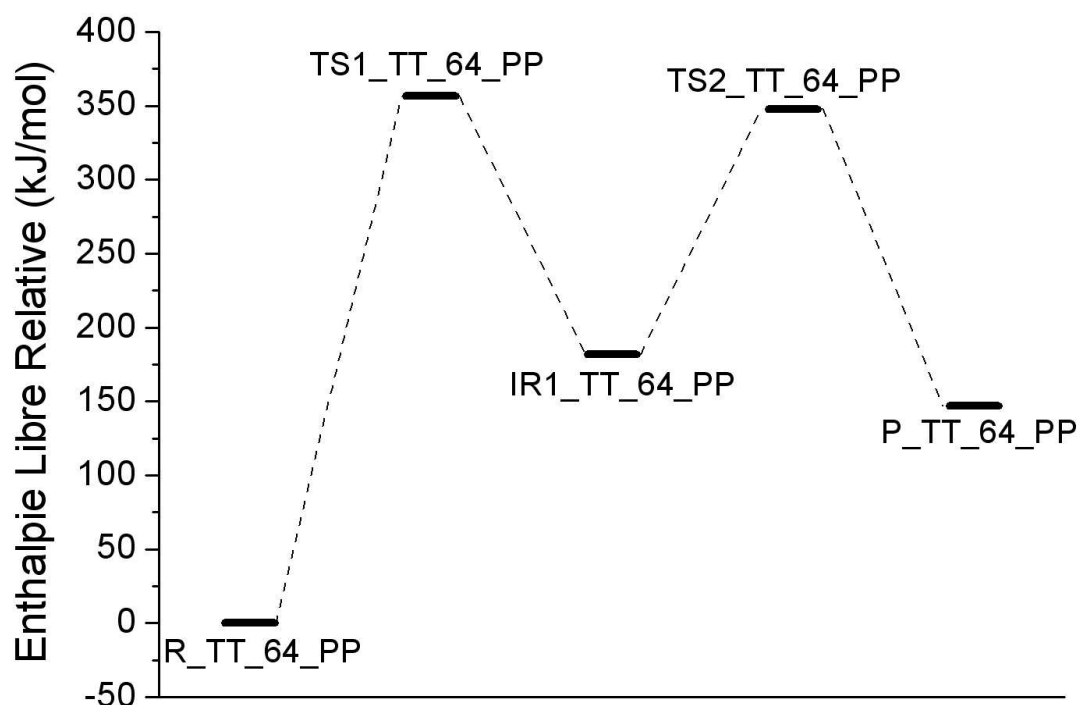


Figure 8-5. Evolution de l'enthalpie libre pour la formation de P_TT_64_PP dans le vide à l'état fondamental.

8.2.1.2. Intervention d'une molécule d'eau pour faciliter le transfert intramoléculaire de proton

La formation de l'intermédiaire oxétane s'accompagne nécessairement d'une très forte distorsion locale de la double hélice d'ADN et probablement d'une rupture des liaisons hydrogènes avec les bases du brin complémentaire. On peut donc imaginer que des molécules d'eau parviennent à proximité de la lésion. Si c'est le cas, une molécule d'eau peut participer au transfert intramoléculaire d'un proton de N3' vers O4'.

La Figure 8-6 présente la géométrie du réactant (IR1-H2O_TT_64_PP), de l'état de transition (TS2-H2O_TT_64_PP) et du produit (P-H2O_TT_64_PP) de l'étape élémentaire correspondant au transfert intramoléculaire d'un proton de N3' vers O4' avec l'assistance d'une molécule d'eau. Dans le Tableau 8-4 sont consignées quelques distances interatomiques affectées lors de l'étape qui implique en réalité le transfert concerté de deux protons via un état de transition à 6 centres. Les

enthalpies et enthalpies libres d'activation et de réaction associée à cette étape sont reportées dans le Tableau 8-5.

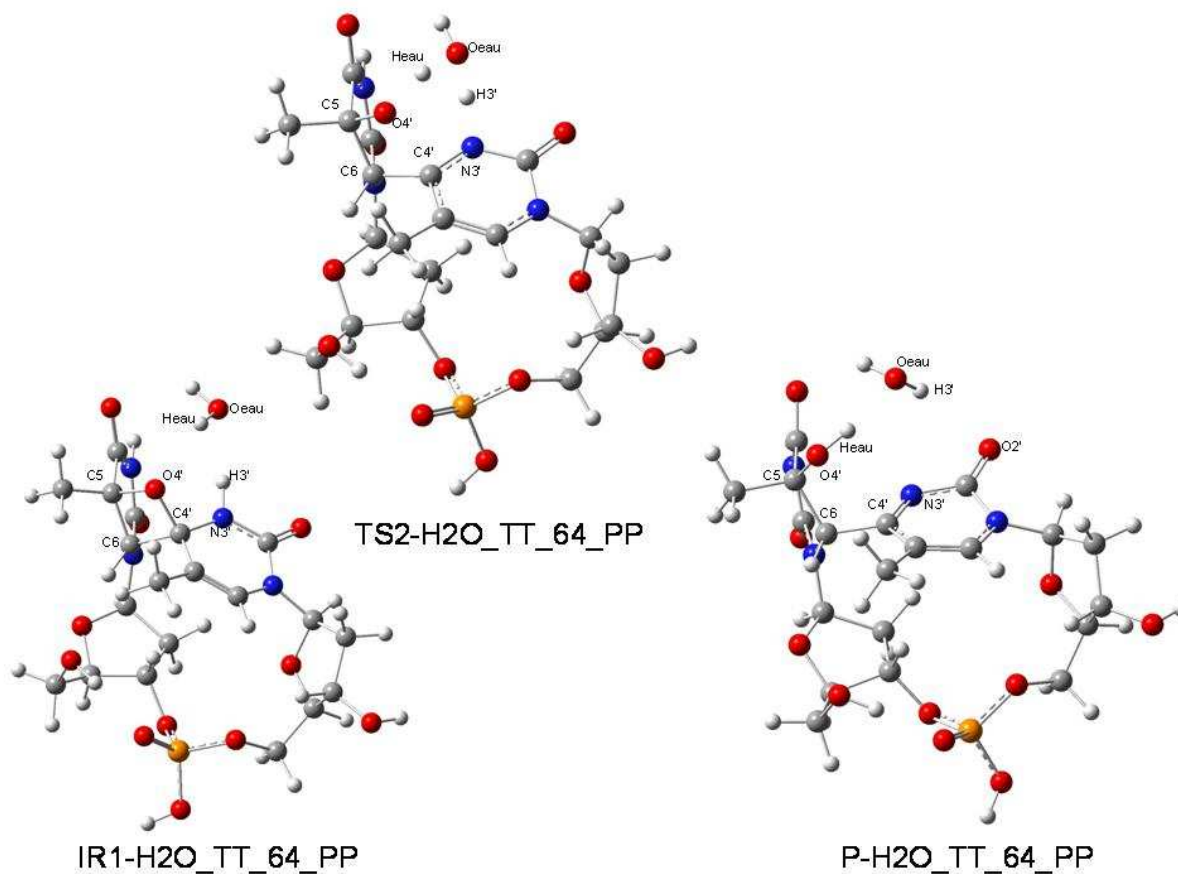


Figure 8-6. Géométries des points stationnaires IR1_TT_64_PP, TS2_TT_64_PP et P_64_PP optimisées par DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p).

Une molécule d'eau du solvant peut entrer en interaction avec l'intermédiaire IR1_TT_64_PP pour former le complexe IR1-H2O_TT_64_PP où une liaison hydrogène s'établit entre l'hydrogène H3' et l'oxygène O_{eau} de la molécule d'eau ($d_{\text{H3}'\text{-O}_{\text{eau}}}=2,040 \text{ \AA}$), et une autre entre O4' et l'hydrogène H_{eau} de la molécule d'eau ($d_{\text{O4}'\text{-H}_{\text{eau}}}=2,164 \text{ \AA}$). Au cours de l'étape, H3' est transféré de N3' vers O_{eau}, H_{eau} de O_{eau} vers O4' et la liaison C4'-O4' est rompue. La Figure 6 met en évidence le caractère « état de transition à 6 centres » de TS2-H2O_TT_64_PP. H3' est alors à 1,233 Å de N3' et 1,276 Å de O_{eau}, H_{eau} à 1,098 Å de O_{eau} et à 1,369 Å de O4', quant à la distance C4'-O4', elle est allongée à 2,124 Å, une valeur similaire à celle calculée dans TS2_TT_64_PP.

Tableau 8-4. Quelques distances interatomiques mises en jeu dans les différents points stationnaires du mécanisme étudié pour la formation du photoproduit TT_64_PP. Les valeurs sont données en Å.

	IR1-H2O_TT_64_PP	TS2-H2O_TT_64_PP	P-H2O_TT_64_PP
C5-C6	1,539	1,540	1,563
C4'-O4'	1,469	2,124	2,708
C5-O4'	1,466	1,415	1,405
C6-C4'	1,590	1,554	1,531
N3'-H3'	1,022	1,233	2,646
O _{eau} -H _{eau}	0,970	1,098	1,836
O _{eau} -H3'	2,040	1,276	0,970
O4'-H _{eau}	2,164	1,369	0,986

Tableau 8-5. Enthalpies et enthalpies libres d'activation et de réaction dans le vide à T=298K et P=1 atm associées aux étapes élémentaires IR1_TT_64_PP→P_TT_64_PP et IR1-H2O_TT_64_PP→P-H2O_TT_64_PP lorsqu'elles se déroulent à l'état fondamental. Les valeurs sont données en kJ/mol.

Etape	$\Delta H_{\varepsilon=1}^{\ddagger}$	$\Delta_r H_{\varepsilon=1}^{\circ}$	$\Delta G_{\varepsilon=1}^{\ddagger}$	$\Delta_r G_{\varepsilon=1}^{\circ}$
IR1_TT_64_PP→P_TT_64_PP-	162,9	-30,9	166,0	-35,1
IR1-H2O_TT_64_PP→P-H2O_TT_64_PP	86,0	-33,7	90,9	-36,3

L'intervention de la molécule d'eau abaisse considérablement l'énergie nécessaire à la réaction. En effet, l'enthalpie d'activation qui est de 162,9 kJ/mol sans molécule d'eau est ramenée à 86,0 kJ/mol avec l'intervention de la molécule d'eau. De même l'enthalpie libre d'activation est abaissée de 75,1 kJ/mol pour atteindre la valeur de 90,0 kJ/mol.

Dans l'hypothèse où l'intermédiaire IR1_TT_64_PP peut être formé photochimiquement, ce qui reste encore à déterminer, la décomposition de ce dernier en TT_64_PP nécessite l'intervention d'une molécule d'eau du solvant. Le fait que cette étape soit exergonique peut alors être un

élément contribuant à expliquer que l'intermédiaire oxétane n'ait pas pu être isolé expérimentalement.

8.2.2 Chemin de réaction à l'état excité

Afin de déterminer si la formation de l'intermédiaire de type oxétane IR1_TT_64_PP est possible selon un mécanisme photochimique, l'étape $R_TT_64_PP \rightarrow TS1_TT_64_PP \rightarrow IR1_TT_64_PP$ a été explorée sur une surface d'énergie potentielle excitée.

8.2.2.1. Identification de l'excitation mise en jeu

La formation des photoproduits de type pyrimidine (6-4) pyrimidone impliquent le passage par un état excité singulet.²¹

Afin de déterminer quel état excité singulet est responsable de la réaction, l'allure des orbitales moléculaires Kohn-Sham du réactant $R_TT_64_PP$ et de l'état de transition $TS1_TT_64_PP$ ont été étudiées. Sur la Figure 8-7 sont représentées les deux orbitales moléculaires de $R_TT_64_PP$ les plus hautes occupées (HOMO et HOMO-1) ainsi que les deux plus basses vacantes (LUMO et LUMO+1) tandis que sur la Figure 8-8 sont représentées l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) de $TS1_TT_64_PP$.

On peut remarquer que les HOMO et HOMO-1 de $R_TT_64_PP$ sont quasiment dégénérées, de même que ses LUMO et LUMO+1. Comme on peut le vérifier à partir de la Figure 8-9 sur laquelle sont représentées la HOMO et la LUMO d'une molécule de thymine isolée, les deux orbitales les plus hautes occupées de $R_TT_64_PP$ correspondent à deux combinaisons linéaires des HOMO de chacune des deux thymines qui le composent. Quant aux LUMO et LUMO+1 elles correspondent à des combinaisons linéaires des LUMO des deux thymines. Alors que la HOMO et la HOMO-1 de $R_TT_64_PP$ sont délocalisées sur les deux thymines, la LUMO est plutôt localisée sur la thymine se situant à l'extrémité 3' et la LUMO+1 plutôt localisée sur celle située à l'extrémité 5'.

Un calcul TD-DFT au niveau TD-B3LYP/6-31G(d,p) à partir de la structure de $R_TT_64_PP$ indique que l'état singulet excité correspondant à une transition de type $\pi\pi^*$ pouvant conduire à une réaction de type Paterno-Büchi est le troisième état excité singulet. En effet, les deux premiers états excités singulets correspondent à des transitions $n\pi^*$. Le troisième état excité singulet peut être atteint par une excitation verticale de 4,88 eV c'est à dire par absorption d'une longueur d'onde de 253,8 nm, qui se situe bien dans le domaine UV, conformément au fait que les dimères

de bases pyrimidiques se forment suite à une exposition à un rayonnement UV. Cette transition correspond à un mélange des transitions électroniques HOMO→ LUMO et HOMO-1→LUMO.

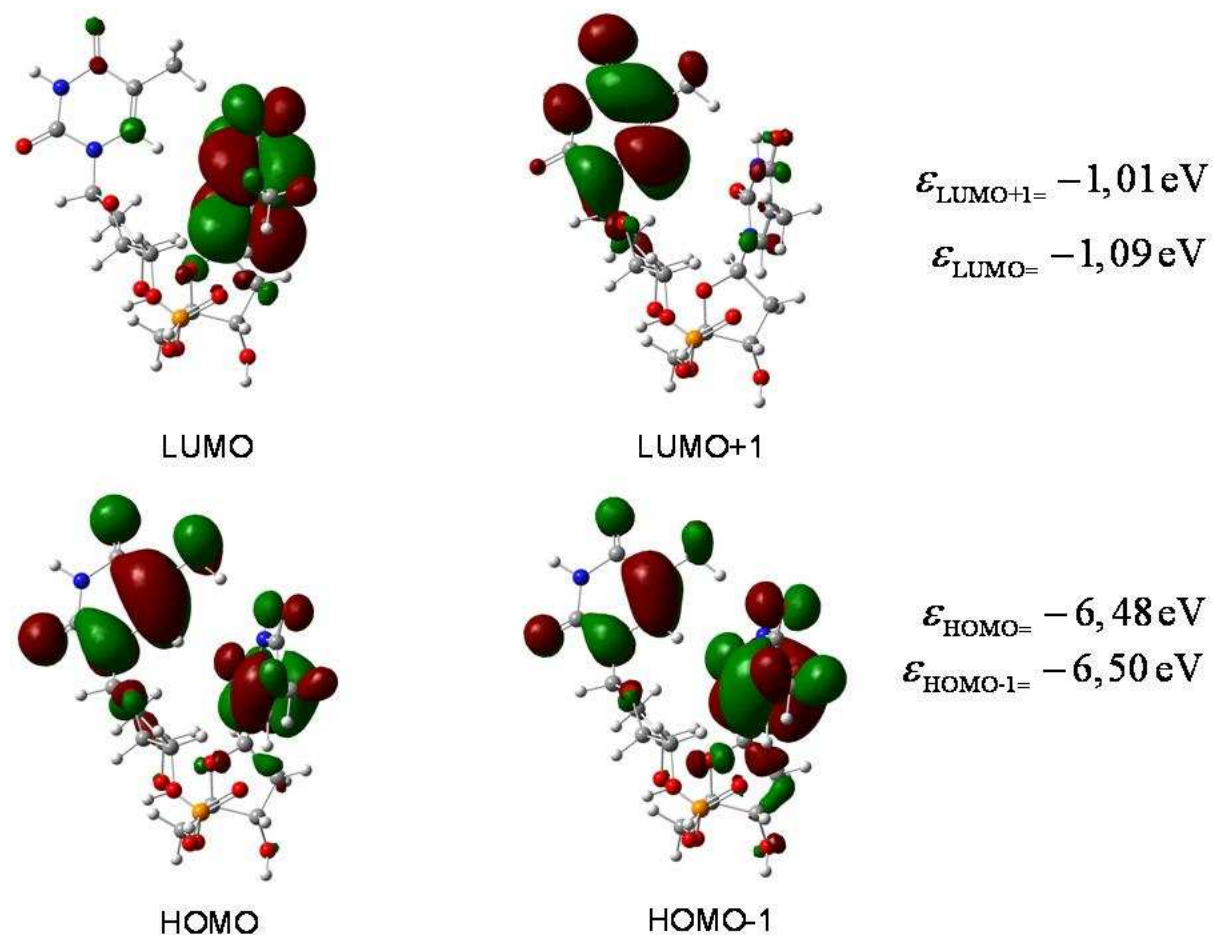


Figure 8-7. Allures et énergies des deux orbitales moléculaires de Kohn-Sham les plus basses vacantes (LUMO et LUMO+1) et des deux les plus hautes occupées (HOMO et HOMO-1) du réactant R_TT_64_PP.

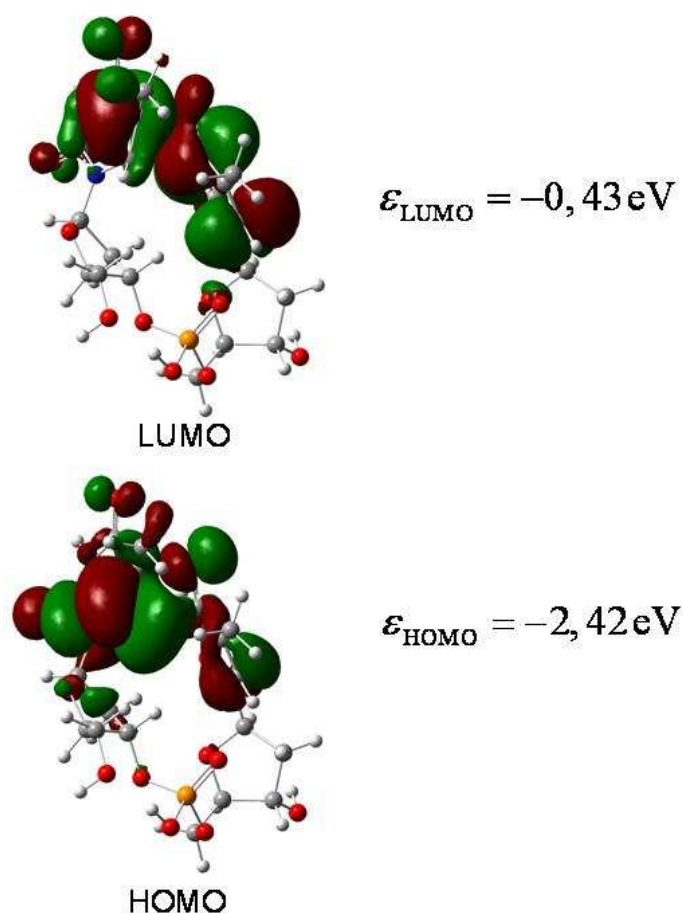


Figure 8-8. Allures et énergies des orbitales moléculaires Kohn-Sham la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) de l'état de transition TS1_TT_64_PP.

On peut voir sur la Figure 8-8 que la LUMO de TS1_TT_64_PP est corrélée à la LUMO de la thymine à l'extrémité 5' et à la HOMO de la thymine à l'extrémité 3' tandis que sa HOMO est corrélée à la HOMO de la thymine à l'extrémité 5' et à la HOMO de la thymine à l'extrémité 3'. Ceci signifie donc également que la LUMO de TS1_TT_64_PP est corrélée à la LUMO, à la HOMO et à la HOMO-1 de R_TT_64_PP. Quant à la HOMO de TS1_TT_64_PP elle est corrélée aux HOMO et HOMO-1 de R_TT_64_PP. Un calcul TDDFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) à partir de la structure de TS1_TT_64_PP montre que la transition électronique de la HOMO vers la LUMO est associée au premier état singulet excité. L'atteindre à partir de l'état fondamental correspond à une excitation verticale de 1,09 eV.

Ainsi le troisième état singulet de R_TT_64_PP est corrélé au premier état excité de TS1_TT_64_PP.

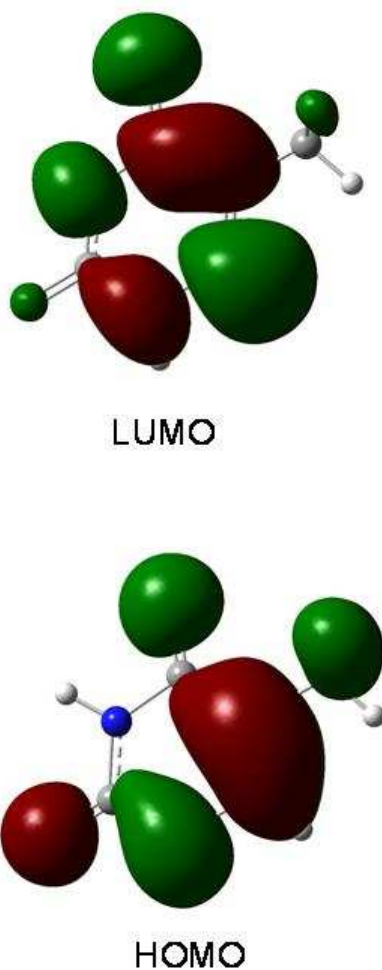


Figure 8-9. Allures des orbitales moléculaires de Kohn-Sham la plus basse vacante (LUMO) et la plus haute occupée (HOMO) de la thymine calculées au niveau B3LYP/6-311G(d,p)

8.2.2.2. Profil d'énergie potentielle à l'état excité

De la même façon que pour R_TT_64_PP et TS1_TT_64_PP, les énergies verticales permettant d'atteindre l'état excité singulet impliqué dans la photocycloaddition [2+2] à partir de l'état fondamental ont été calculées par TDDFT pour tous les points de l'IRC réalisé à l'état fondamental à partir de la structure de TS1_TT_64_PP.

Compte-tenu de la taille relativement importante du système moléculaire, le calcul IRC a été réalisé au voisinage de TS1_TT_64_PP mais n'a pas pu être conduit jusqu'à R_TT_64_PP. Pour pallier cette difficulté, nous avons exploité le fait qu'au voisinage de TS1_TT_64_PP il existe une relation linéaire entre la coordonnée intrinsèque de la réaction et les distances C5-O4' et C6-C4' comme on peut le voir sur la Figure 8-10.

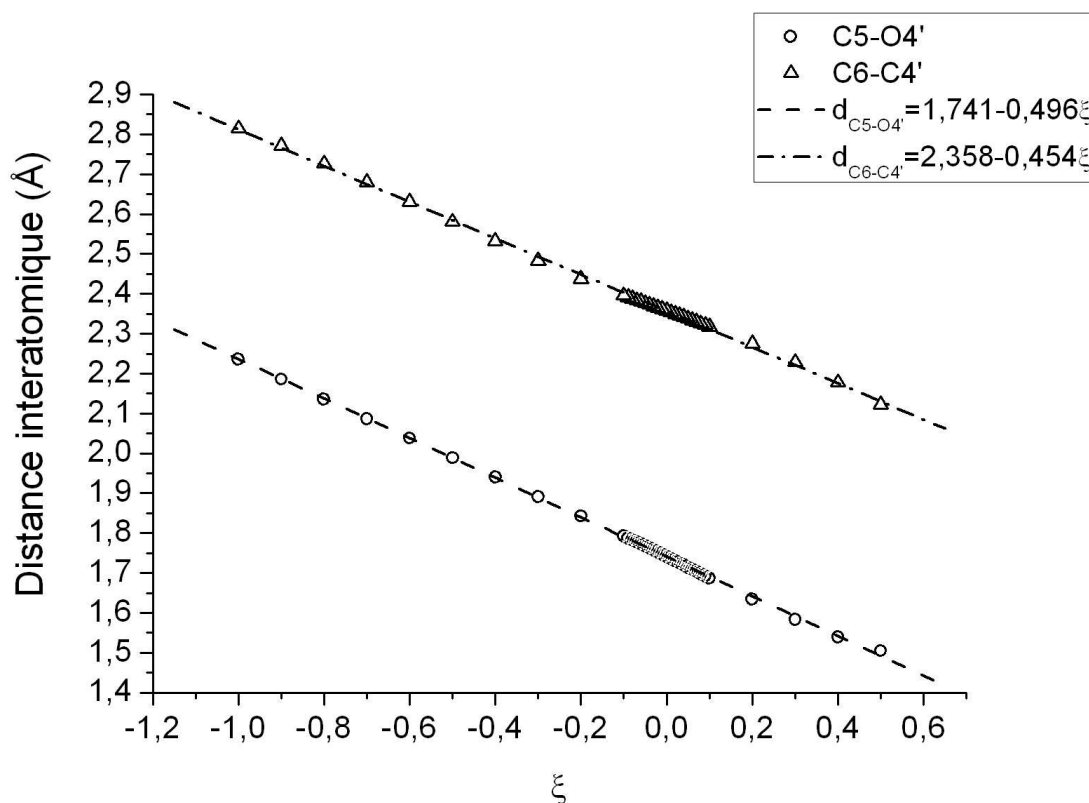


Figure 8-10. Evolution des distances interatomiques C5-O4' et C6-C4' en fonction de la coordonnée intrinsèque de l'étape R_TT_64_PP-TS1_TT_64_PP-IR1_TT_64_PP dans le vide à l'état fondamental.

Ainsi, à partir du point de l'IRC le plus proche de la structure de R_TT_64_PP, une optimisation de géométrie a été réalisée. Une valeur de coordonnée intrinsèque de réaction a alors pu être attribuée à différents points intermédiaires du calcul d'optimisation de géométrie à partir de leurs distances C5-O4' et C6-C4'. Il a été procédé ainsi pour les points dont la structure était intermédiaire entre celle de TS1_TT_64_PP et celle d'un dinucléoside 5'-TT-3' présentant une orientation relative des deux thymine similaire à ce qu'elle est dans une double hélice d'ADN, structure à laquelle on peut associer une valeur de -4 pour la coordonnée intrinsèque de réaction.

Les énergies d'excitation verticale adéquates ont donc été calculées par TDDFT pour tous les points de l'IRC réalisé à partir de la structure de TS1_TT_64_PP ainsi que pour les points intermédiaires de l'optimisation de géométrie du point de l'IRC le plus proche de R_TT_64_PP.

Le résultat obtenu en terme d'énergies relatives du chemin de réaction à l'état fondamental et du même chemin dans l'état excité singulet impliqué dans la photocycloaddition [2+2] est présenté sur la Figure 8-11.

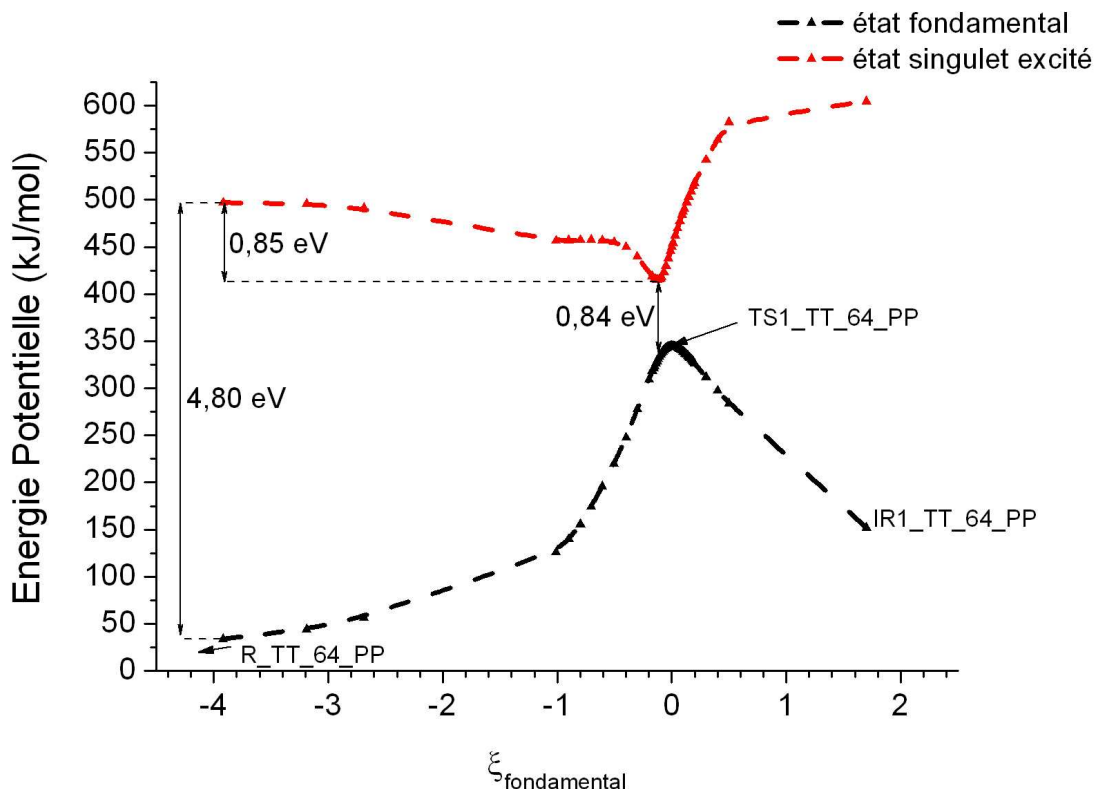


Figure 8-11. Profils d'énergie potentielle de l'étape $R_TT_64_PP \rightarrow TS1_TT_64_PP \rightarrow IR1_TT_64_PP$ à l'état fondamental et dans l'état excité singulet impliqué dans la photocycloaddition [2+2]. Les énergies potentielles sont exprimées par rapport à celle de $R_TT_64_PP$ dans son état fondamental.

L'écart énergétique entre l'état fondamental et l'état singulet excité diminue de $R_TT_64_PP$ vers $TS1_TT_64_PP$ et augmente de $TS1_TT_64_PP$ vers $IR1_TT_64_PP$. Ainsi, c'est au voisinage de $TS1_TT_64_PP$ que l'écart entre les deux profils est le plus faible : 0,84 eV à $\xi_{\text{fondamental}} \approx -0,1$. Ce faible écart suggère un croisement évité entre la surface d'énergie potentielle correspondant à l'état fondamental et celle de l'état excité. On peut donc imaginer la présence d'une intersection conique au voisinage de $TS1_TT_64_PP$. Cette dernière ne peut malheureusement pas être localisée à l'aide de la TD-DFT. Néanmoins, ceci semble confirmer que l'intermédiaire $IR1_TT_64_PP$ peut être formé par photochimie à partir de $R_TT_64_PP$.

En suivant à l'état excité le chemin $R_TT_64_PP \rightarrow TS1_TT_64_PP \rightarrow IR1_TT_64_PP$, le point le plus stable de ce chemin peut être atteint sans avoir à franchir de barrière d'activation.

Si l'on se base uniquement sur ces résultats de TD-DFT, cela implique qu'une fois que $R_TT_64_PP$ est excité la formation d' $IR1_TT_64_PP$ se fait très facilement puisqu'il n'y a pas de barrière d'activation à franchir sur la surface excitée et que le retour à l'état fondamental se fait par l'intermédiaire d'une intersection conique. Cette absence de barrière est incompatible avec les observations expérimentales. En effet, si l'on admet qu' $IR1_TT_64_PP$ se forme très facilement comme semble le suggérer notre étude par TD-DFT le faible taux de formation du produit $P_TT_64_PP$ doit être contrôlé par l'ouverture du cycle oxétane de l'intermédiaire $IR1_TT_64_PP$. Cependant si cette étape contrôlait effectivement la formation du photoproduit, puisque $P_TT_64_PP$ se forme difficilement, l'intermédiaire $IR1_TT_64_PP$ aurait dû pouvoir être isolé expérimentalement. Le fait que ça ne soit pas le cas suggère plutôt que l'étape qui contrôle les taux de formation des pyrimidine (6-4) pyrimidones est la photocycloaddition [2+2]. Afin de lever cette apparente contradiction, il serait nécessaire d'étudier le mécanisme de formation photochimique d' $IR1_TT_64_PP$ par une méthode de chimie quantique plus apte à modéliser la réactivité des systèmes à l'état excité, comme les méthodes de type CASSCF.

8.3. Une méthode alternative pour calculer le profil d'énergie potentielle à l'état excité

L'étude de la formation photochimique d' $IR1_TT_64_PP$ a été l'occasion de vérifier une hypothèse concernant une méthode alternative à la TDDFT pour connaître l'allure d'un profil d'énergie potentielle dans le premier état excité à partir du profil d'énergie potentielle à l'état fondamental. Cette hypothèse s'appuie sur la loi dite de Grochala-Albrecht-Hoffmann²² et sur l'analyse qu'en ont faite P.W. Ayers et R. G. Parr.²³

Selon la loi de Grochala-Albrecht-Hoffmann, une distance d_{exc} caractérisant une molécule M^* dans son premier état excité (1^{er} état excité singulet ou 1^{er} état excité triplet) peut facilement être déduite de la distance correspondante d_{fond} caractérisant la molécule M dans son état fondamental, de celles caractérisant son radical cation $M^{\bullet+}$ et son radical anion $M^{\bullet-}$ (d_{cation} et d_{anion}) selon la formule :

$$d_{exc} \approx d_{cation} + d_{anion} - d_{fond} \quad (8-1)$$

Ce résultat a été rationalisé par P. W. Ayers et R. G. Parr à l'aide de la DFT. Un des points clés est que les densités électroniques de M^* , M , $M^{\bullet+}$ et $M^{\bullet-}$ sont reliées les unes aux autres par :

$$\rho_{exc}(\vec{r}, \lambda) \approx \rho_{cation}(\vec{r}, \lambda) + \rho_{anion}(\vec{r}, \lambda) - \rho_{fond}(\vec{r}, \lambda) \quad (8-2)$$

où λ est une coordonnée correspondant à un changement de géométrie.

D'après ces auteurs, si l'état fondamental de M n'est pas dégénéré, ceci implique notamment que :

$$\left(\frac{\partial E_{exc}}{\partial \lambda} \right) (\lambda) \approx \left(\frac{\partial E_{cation}}{\partial \lambda} \right) (\lambda) + \left(\frac{\partial E_{anion}}{\partial \lambda} \right) (\lambda) - \left(\frac{\partial E_{fond}}{\partial \lambda} \right) (\lambda) \quad (8-3)$$

Prenons comme coordonnée λ la coordonnée de réaction intrinsèque ξ_{fond} associée à une étape élémentaire se déroulant à l'état fondamental dans laquelle est impliquée M . L'équation (8-3) se réécrit alors de la façon suivante :

$$\left(\frac{\partial E_{exc}}{\partial \xi_{fond}} \right) (\xi_{fond}) \approx \left(\frac{\partial E_{cation}}{\partial \xi_{fond}} \right) (\xi_{fond}) + \left(\frac{\partial E_{anion}}{\partial \xi_{fond}} \right) (\xi_{fond}) - \left(\frac{\partial E_{fond}}{\partial \xi_{fond}} \right) (\xi_{fond}) \quad (8-4)$$

Par définition de la force de réaction, donnée au chapitre 4, l'équation (8-4) est équivalente à l'équation (8-5) :

$$F_{exc}(\xi_{fond}) \approx F_{cation}(\xi_{fond}) + F_{anion}(\xi_{fond}) - F_{fond}(\xi_{fond}) \quad (8-5)$$

où F_{exc} , F_{fond} , F_{cation} et F_{anion} sont respectivement la force de la réaction de coordonnée intrinsèque ξ_{fond} lorsque que c'est M^* , M , $M^{\bullet+}$ et $M^{\bullet-}$ qui parcourent le chemin de réaction.

L'intégration de ces forces de réaction entre une coordonnée particulière, par exemple ξ_{fond}^R la coordonnée du réactant de l'étape, et une coordonnée quelconque ξ_{fond} permet d'écrire :

$$E_{exc}(\xi_{fond}) \approx \int_{\xi_{fond}^R}^{\xi_{fond}} F_{fond}(\xi'_{fond}) d\xi'_{fond} + E_{exc}(\xi_{fond}^R) \quad (8-6)$$

$$E_{fond}(\xi_{fond}) \approx \int_{\xi_{fond}^R}^{\xi_{fond}} F_{fond}(\xi'_{fond}) d\xi'_{fond} + E_{fond}(\xi_{fond}^R) \quad (8-7)$$

$$E_{cation}(\xi_{fond}) \approx \int_{\xi_{fond}^R}^{\xi_{fond}} F_{cation}(\xi'_{fond}) d\xi'_{fond} + E_{cation}(\xi_{fond}^R) \quad (8-8)$$

$$E_{anion}(\xi_{fond}) \approx \int_{\xi_{fond}^R}^{\xi_{fond}} F_{anion}(\xi'_{fond}) d\xi'_{fond} + E_{anion}(\xi_{fond}^R) \quad (8-9)$$

Donc :

$$\begin{aligned} E_{exc}(\xi_{fond}) + E_{fond}(\xi_{fond}) - E_{cation}(\xi_{fond}) - E_{anion}(\xi_{fond}) = \\ \int_{\xi_{fond}^R}^{\xi_{fond}} (F_{exc}(\xi'_{fond}) + F_{fond}(\xi'_{fond}) - F_{cation}(\xi'_{fond}) - F_{anion}(\xi'_{fond})) d\xi'_{fond} \\ + E_{exc}(\xi_{fond}^R) + E_{fond}(\xi_{fond}^R) - E_{cation}(\xi_{fond}^R) - E_{anion}(\xi_{fond}^R) \end{aligned} \quad (8-10)$$

L'injection de l'équation (8-5) dans l'équation (8-10) conduit à :

$$\begin{aligned} E_{exc}(\xi_{fond}) + E_{fond}(\xi_{fond}) - E_{cation}(\xi_{fond}) - E_{anion}(\xi_{fond}) = \\ E_{exc}(\xi_{fond}^R) + E_{fond}(\xi_{fond}^R) - E_{cation}(\xi_{fond}^R) - E_{anion}(\xi_{fond}^R) \end{aligned} \quad (8-11)$$

qui peut encore s'écrire :

$$E_{exc}(\xi_{fond}) = E_{cation}(\xi_{fond}) + E_{anion}(\xi_{fond}) - E_{fond}(\xi_{fond}) + C \quad (8-12)$$

où C est une constante qui vaut :

$$C = E_{exc}(\xi_{fond}^R) + E_{fond}(\xi_{fond}^R) - E_{cation}(\xi_{fond}^R) - E_{anion}(\xi_{fond}^R) \quad (8-13)$$

D'après l'équation (8-12), il est donc possible de connaître à une constante près le profil d'énergie potentielle associé à un chemin particulier suivi par un système dans son premier état excité à partir des profils du même chemin suivi par le même système dans son état fondamental, sous ses formes neutre, cationique et anionique.

Nous avons voulu vérifier la validité de l'équation (8-12) dans le cas de l'étape $R_TT_64_PP \rightarrow TS1_TT_64_PP \rightarrow IR1_TT_64_PP$. La Figure (8-12) présente le profil d'énergie potentielle de l'étape à l'état fondamental, le profil d'énergie potentielle dans le premier état excité calculé par TDDFT et le profil d'énergie potentielle dans le premier état excité calculé à partir de l'équation (8-11) en prenant $C = 0$.

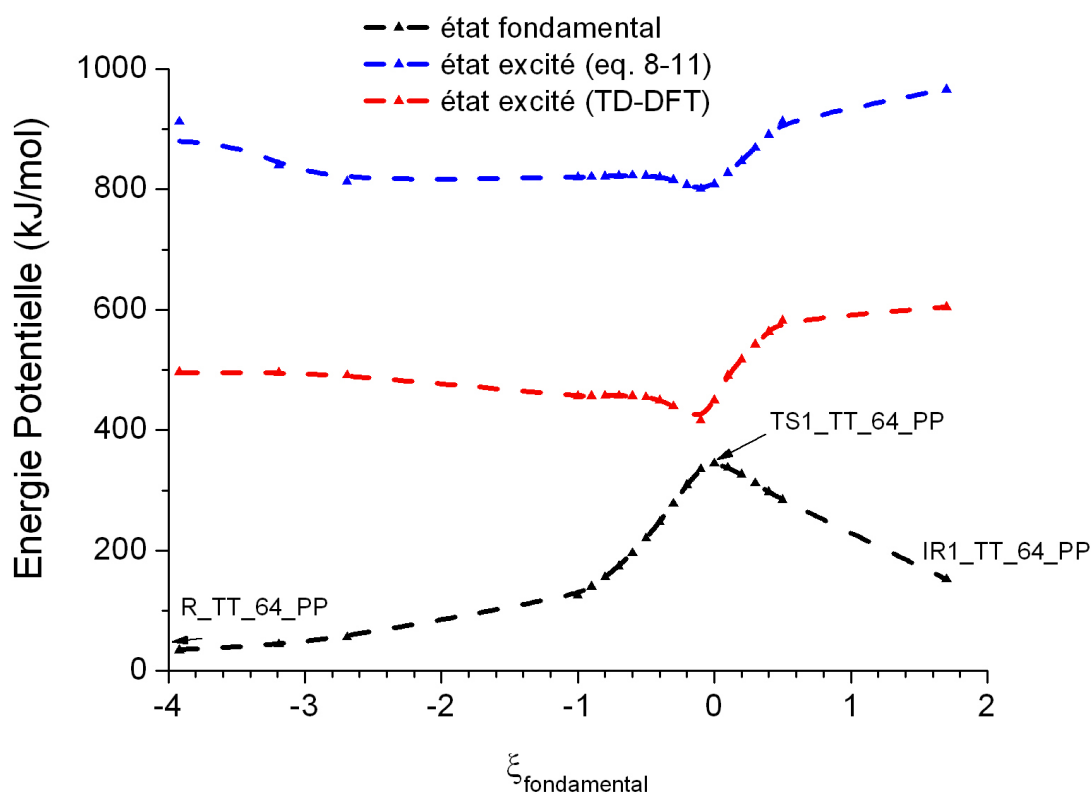


Figure 8-12. Profils d'énergie potentielle de l'étape $R_TT_64_PP \rightarrow TS1_TT_64_PP \rightarrow IR1_TT_64_PP$ à l'état fondamentale (noir) et dans le premier état singulet excité selon les calculs TDDFT (rouge) et selon l'équation (8-11) avec $C = 0$ (bleu).

L'allure du profil d'énergie potentielle issu de l'équation (8-11) est semblable à celle du profil correspondant obtenu par TD-DFT, bien que les valeurs absolues ne soient pas les mêmes. Cette différence dans les valeurs absolues vient du fait que pour tracer le profil d'énergie potentielle à partir de l'équation (8-11) la constante C a été choisie égale à zéro, ce qui n'est visiblement pas le cas. Cependant, le fait que l'allure des deux profils soit la même suggère que l'équation (8-12) pourrait permettre d'étudier qualitativement la réactivité d'un système dans son premier état excité. Bien entendu, ceci reste à vérifier à l'aide d'autres exemples de réactions chimiques.

Conclusion

Dans ce chapitre, le mécanisme de formation de la lésion TT_64_PP a été étudié à l'aide de la DFT et de la TD-DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) dans l'hypothèse du passage par un intermédiaire réactionnel de type oxétane issu de la photocycloaddition [2+2] entre deux thymines adjacentes.

Cette étude indique que l'intermédiaire oxétane peut se former par photochimie à partir de l'excitation du dinucléoside de l'état fondamental vers l'état singulet excité correspondant à la transition électronique $\pi\pi^*$. Le retour à l'état fondamental pourrait se faire via une intersection conique dont la localisation exacte n'a pas pu être déterminée par TD-DFT mais qu'il serait intéressant de rechercher à l'aide d'une méthode de type CASSCF. Une fois l'intermédiaire oxétane formé, une molécule d'eau du milieu peut induire l'ouverture du cycle oxétane. Notre étude DFT prévoit pour cette étape une enthalpie libre d'activation en milieu aqueux de 90,9 kJ/mol à T=298K. Elle apparaît de plus exergonique, avec une enthalpie libre de réaction de -36,3 kJ/mol à T=298K. Ce dernier point pourrait expliquer en partie que jusqu'à présent aucun intermédiaire oxétane n'ait pu être isolé expérimentalement. L'étude par TD-DFT indique de plus que le chemin déterminé à l'état fondamental pour la formation de l'intermédiaire oxétane n'est associé, au niveau de la surface d'énergie potentielle excitée, à aucune barrière d'énergie. Notre étude ne permet donc pas d'expliquer pourquoi la lésion TT_64_PP se forme en quantité bien moindre que la lésion TT_CPD. On peut faire l'hypothèse que cela vient du manque de pertinence de la TD-DFT pour étudier les mécanismes réactionnels photochimiques. Nous avons donc choisi de faire appel à un modèle qualitatif de la réactivité des états excités. Ce sera l'objet du prochain chapitre.

De plus, dans le présent chapitre, une nouvelle méthode a été proposée pour connaître l'allure du profil d'énergie potentielle d'une réaction se déroulant dans le premier état excité à partir du profil de la même réaction se déroulant dans l'état fondamental. Cette méthode s'appuie sur la loi de Grochala-Albrecht-Hoffmann. Dans le cas de la photocycloaddition [2+2] étudiée dans ce chapitre, elle donne des résultats qualitativement comparables à ceux obtenus TD-DFT. Ceci reste à confirmer à partir d'autres exemples de réactions photochimiques.

Références

-
- ¹ J. Cadet, E. Sage et T. Douki, « Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA », *Mutation Research* 2005, 571, 3-17.
- ² R. B. Woodward et R. Hoffmann, « Conservation of Orbital Symmetry », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969, 8, 781-853.
- ³ R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions », *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2046-2048.
- ⁴ P. Clivio, J.-L. Fourrey et J. Gasche, « DNA photodamage mechanistic studies: characterization of a thietane intermediate in a model reaction relevant to "6-4 lesions", *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5481-5483.
- ⁵ T. Douki, A. Reynaud-Angelin, J. Cadet, et E. Sage, « Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. », *Biochemistry* 2003, 42, 9221-9226.
- ⁶ T. Douki, et J. Cadet, « Individual determination of the yield of the main-UV induced dimeric pyrimidine photoproducts in DNA suggests a high mutagenicity of CC photolesions. », *Biochemistry* 2001, 40, 2495-2501.
- ⁷ S. Courdavault, C. Baudouin, M. Charveron, B. Canhilem, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations. », *DNA Repair* 2005, 4, 836-844.
- ⁸ S. Mouret, C. Baudouin, M. Charveron, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 13765-13770.
- ⁹ B. Durbeej et L. A. Eriksson, « Reaction mechanism of thymine dimer formation in DNA induced by UV light », *J. Photochem. Photobiol. A* 2002, 152, 95-101.
- ¹⁰ B. Durbeej et L. A. Eriksson, « On the Formation of Cyclobutane Pyrimidine Dimers in UV-irradiated DNA : Why are Thymines More Reactive ? », *Photochem. and Photobiol.* 2003, 78, 159-167.
- ¹¹ X. Li et L. A. Eriksson, « Influence of C5-methylation of cytosine on the formation of cyclobutane pyrimidine dimers », *Chem. Phys. Lett.* 2005, 401, 99-103.
- ¹² R. B. Zhang et L. A. Eriksson, « A Triplet Mechanism for the Formation of Cyclobutane Pyrimidine Dimers in UV-Irradiated DNA », *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 7556-7562.

-
- ¹³ W. J. Schreier, T. E. Schrader, F. O. Koller, P. Gilch, C. E. Crespo-Hernandez, V. N. Swaminathan, T. Carell, W. Zinth et B. Kohler, « Thymine dimerization in DNA is an ultrafast photoreaction », *Science* 2007, 315, 625-629.
- ¹⁴ L. Blancafort et A. Migani, « Modeling Thymine Photodimerizations in DNA: Mechanism and Correlation Diagrams », *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14540-14541.
- ¹⁵ M. Boggio-Pasqua, G. Groenhof, L. V. Schäfer, H. Grubmüller et M. A. Robb, « Ultrafast Deactivation Channel for Thymine Dimerization », *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10996-10997.
- ¹⁶ J. J. Serrano-Pérez, I. González-Ramírez, P. B. Coto, M. Merchán et L. Serrano-Andrés, « Theoretical Insight into the Intrinsic Ultrafast Formation of Cyclobutane Pyrimidine Dimers in UV-Irradiated DNA: Thymine versus Cytosine », *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 14096-14098.
- ¹⁷ L. Serrano-Andrés et M. Merchán, « Quantum chemistry of the excited state: 2005 overview », *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 2005, 729, 99-108.
- ¹⁸ B. G. Levine, C. Ko, J. Quenneville et T. J. Martínez, « Conical intersection and double excitations in time-dependant density functional theory », *Mol. Phys.* 2006, 104, 1039-1051.
- ¹⁹ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ²⁰ M. L. Kopka, A. V. Fratini et R. E. Dickerson, « Reversible bending and helix geometry in a B-DNA dodecamer: CGCGAATTBRGCGC », *Protein Data Bank*, 1982, DOI 10.2210/pdb3bna/pdb.
- ²¹ J. Cadet et P. Vigny, dans « Bioinorganic Photochemistry: Photochemistry and the Nucleic Acids », H. Morrison (Ed.), pp. 1-272, John Wiley, New York, 1990.
- ²² W. Grochala, A. C. Albrecht et R. Hoffmann, « Remarkably Simple Relationship Connecting the Calculated Geometries of Isomolecular States of Three Different Multiplicities », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 2195-2203.
- ²³ P. W. Ayers et R. G. Parr, « A Theoretical Perspective on the Bond Length Rule of Grochala, Albrecht, and Hoffmann », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 2211-2220.

Chapitre 9

Définition et exploitation d'un descripteur local de réactivité pertinent pour décrire la réactivité des premiers états excités

Introduction

Bien que le chapitre précédent ait permis d'apporter des éléments de validation du mécanisme supposé de formation des photoproduits (6-4), la raison pour laquelle ces derniers se forment de façon moins efficace que les cyclobutadipyrimidines correspondants,^{1,2,3,4} en particulier lorsque c'est une thymine qui se situe du côté de l'extrémité 3', n'a pu être établie. Dans ce chapitre, le problème est abordé sous un angle complémentaire, celui des descripteurs locaux de réactivité de la DFT conceptuelle. Cette démarche est destinée à explorer le rôle de ces descripteurs dans le domaine de la réactivité des espèces excitées, en espérant qu'ils puissent nous apporter des éclairages supplémentaires sur cette réactivité.

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn,⁵ qui sont à la base de la DFT ont été, à l'origine, démontrés pour un système dans son état fondamental. En conséquence, les descripteurs de réactivité qui ont été présentés dans le chapitre 4, ne permettent en toute rigueur que de décrire la réactivité de systèmes moléculaires dans leur état fondamental. La validité des théorèmes de Hohenberg-Kohn⁵ a depuis été étendue aux états électroniques les plus bas d'une symétrie donnée et aux ensembles d'états.^{6,7} Plusieurs études récentes se sont intéressées à la réactivité de systèmes moléculaires dans

un état excité le plus bas de sa symétrie.^{8,9} On peut citer notamment les travaux de P. Geerlings et al.,^{10,11,12,13} qui exploitent le formalisme de la DFT à polarisation de spin.^{14,15,16,17,18} On notera également les travaux de P. K. Chattaraj et al.^{19,20,21} qui, en s'appuyant sur la DFT dépendante du temps (TDDFT)^{22,23} et la DFT du fluide quantique,^{24,25,26,27,28} étudient la réactivité d'états excités par un suivi dynamique d'indices de réactivité.^{29,30} Néanmoins, l'étude de la réactivité des états excités par DFT reste difficile et rare.

Dans ce chapitre, un descripteur local de réactivité est proposé pour décrire la réactivité d'un site appartenant à une espèce excitée (9.1). Ce descripteur est ensuite exploité dans le cadre de l'étude de la formation photochimique des dimères de bases pyrimidiques (9.2).

9.1. Modèle théorique

9.1.1. Différences entre état fondamental et états excités

D'après le premier théorème de Hohenberg-Kohn,⁵ le potentiel externe v auquel sont soumis les électrons d'un système moléculaire est déterminé à une constante additive près par sa densité électronique à l'état fondamental. Puisque cette dernière détermine également le nombre d'électrons N du système, il en ressort que la densité électronique fondamentale détermine complètement l'hamiltonien électronique du système et ainsi tous ses vecteurs propres et valeurs propres associées, c'est-à-dire les fonctions d'onde correspondant aux états excités et les énergies associées.

Notons $\mathcal{E}_v^0, \mathcal{E}_v^1 \dots \mathcal{E}_v^k$ les énergies électroniques⁵ permises pour un système moléculaire à N électrons soumis à un potentiel externe v , $\psi_v^0, \psi_v^1 \dots \psi_v^k$ les fonctions d'onde électroniques associées, et $\rho_v^0, \rho_v^1 \dots \rho_v^k$ les densités électroniques correspondantes. Ainsi \mathcal{E}_v^0 est l'énergie électronique de l'état fondamental, \mathcal{E}_v^1 celle du premier état excité et de façon plus générale, \mathcal{E}_v^k l'énergie électronique du $k^{\text{ème}}$ état excité.

⁵ Dans ce chapitre l'énergie électronique prend en compte l'énergie cinétique des électrons, la répulsion entre électrons et l'attraction entre noyaux et électrons, mais pas la répulsion entre noyaux.

D'après le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn, l'énergie de l'état fondamental \mathcal{E}_v^0 peut être déterminée par application du principe variationnel. Ainsi, une double procédure de minimisation, traduite par les équations (9-1) -(9-3), peut conduire à \mathcal{E}_v^0 .

$$\mathcal{E}_v^0 = \underset{\rho}{Min} \{ E_v^0 [\rho] \} \quad (9-1)$$

$$\text{où } E_v^0 [\rho] = F^0 [\rho] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-2)$$

$$\text{et } F^0 [\rho] = \underset{\psi \rightarrow \rho}{Min} \{ \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle \} \quad (9-3)$$

La minimisation de l'équation (9-1) se fait sur l'ensemble des densités électroniques telles que :

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (9-4)$$

Quant à la minimisation de l'équation (9-3), elle se fait sur l'ensemble des fonctions d'onde telles que :

$$\int \dots \int |\psi(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_N)|^2 ds_1 d\tau_2 \dots d\tau_N = \rho(\vec{r}_1) \quad (9-5)$$

F^0 est appelée fonctionnelle de Hohenberg-Kohn. Elle est souvent notée F_{HK} . Elle ne dépend pas du potentiel externe, c'est une fonctionnelle universelle de la densité électronique.

\mathcal{E}_v^0 peut alors s'écrire :

$$\mathcal{E}_v^0 = E_v^0 [\rho_v^0] = F^0 [\rho_v^0] + \int \rho_v^0(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-6)$$

où ρ_v^0 est la densité électronique qui minimise (9-1), *i.e.* celle de l'état fondamental.

Dans le cas des états excités, M. Lévy et A. Nagy³¹ ont montré que l'énergie du $k^{\text{ème}}$ état excité peut également être déterminée par application du principe variationnel. En effet, tous les états propres sont des états stationnaires. L'énergie \mathcal{E}_v^k peut elle aussi être évaluée par une procédure de deux minimisations successives traduite par les équations (9-7)-(9-9) :

$$\mathcal{E}_v^k = \underset{\rho}{Min} \{ E_v^k [\rho] \} \quad (9-7)$$

$$\text{avec } E_v^k [\rho] = F^k [\rho, v] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-8)$$

$$\text{et } F^k [\rho, v] = \underset{\psi \rightarrow \rho}{Min} \{ \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle \} \quad (9-9)$$

où la minimisation mise en jeu dans l'équation (9-7) se fait sur l'ensemble des densités électroniques vérifiant l'équation (9-4). Quant à la minimisation intervenant dans l'équation (9-9), elle se fait sur l'ensemble des fonctions d'onde vérifiant d'une part l'équation (9-5), et d'autre part étant orthogonales aux fonctions propres de l'hamiltonien électronique associées à ses k plus basses valeurs propres.

La bi-fonctionnelle F^k , appelée fonctionnelle de Levy-Nagy, n'est pas, à la différence de la fonctionnelle de Hohenberg-Kohn, une fonctionnelle universelle de la densité électronique. C'est aussi une fonctionnelle du potentiel externe, ceci pour tenir compte du fait que ψ_v^k est orthogonale à $\psi_v^0, \psi_v^1, \dots, \psi_v^{k-1}$.

L'énergie \mathcal{E}_v^k s'écrit alors :

$$\mathcal{E}_v^k = E_v^k[\rho_v^k] = F^k[\rho_v^k, v] + \int \rho_v^k(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-10)$$

où ρ_v^k est la densité électronique qui minimise (9-7), *i.e.* la densité électronique du $k^{\text{ème}}$ état excité.

La comparaison des expressions (9-6) et (9-10) conduit à la conclusion que si la densité électronique est bien la dérivée fonctionnelle première de l'énergie fondamentale par rapport au potentiel externe à nombre d'électrons constant, ce n'est pas le cas pour l'énergie d'un état excité.

En effet :

$$\left(\frac{\delta \mathcal{E}_v^k}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \rho^k(\vec{r}) + \left(\frac{\delta F^k}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \quad (9-11)$$

Pour un état excité, les dérivées de la densité électronique ne correspondent pas, comme à l'état fondamental, à des dérivées exactes de l'énergie. En conséquence, la fonction de Fukui et le descripteur dual, définis respectivement comme les dérivées première et seconde de la densité électronique par rapport au nombre d'électrons à potentiel externe constant, n'ont pas le même sens physique pour l'état fondamental et pour un état excité. Il est donc nécessaire de dériver de nouveaux descripteurs locaux de réactivité qui soient pertinents pour les états excités.

9.1.2. Définition d'un potentiel chimique local comme descripteur de réactivité des états excités

La densité électronique du $k^{\text{ème}}$ état excité peut être déterminée à partir de l'équation (9-7) en introduisant un multiplicateur de Lagrange μ_k pour tenir compte de la contrainte (9-4). La densité électronique ρ_v^k est alors celle qui vérifie :

$$\mu_k = \frac{\delta E_v^k}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] = v(\vec{r}) + \left(\frac{\delta F^k}{\delta \rho(\vec{r})} \right)_v [\rho_v^k, v] \quad (9-12)$$

μ_k peut être vu comme le potentiel chimique du système dans son $k^{\text{ème}}$ état excité. De la même façon que le potentiel chimique μ_0 du système dans son état fondamental, il s'agit d'une grandeur globale.

L'expression (9-12) permet donc de déterminer la densité électronique du système après une excitation verticale de l'état fondamental vers le $k^{\text{ème}}$ état excité.

Une des particularités d'un système dans un état excité est sa tendance à retourner à l'état fondamental, processus qui se traduit par une réorganisation électronique et un abaissement de l'énergie. On peut traduire cette tendance de façon approximative en exprimant la variation de l'énergie électronique fondamentale suite à une variation de la densité électronique autour de la densité électronique excitée ρ_v^k . Comme la densité électronique ρ_v^k est différente de la densité électronique fondamentale ρ_v^0 , la dérivée fonctionnelle première de E_v^0 par rapport à la densité électronique en ρ_v^k est une grandeur locale, comme le traduit l'équation (9-13). Ainsi, λ_k peut être vu comme un potentiel chimique local.

$$\frac{\delta E_v^0}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] = v(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] = \lambda_k(\vec{r}) \quad (9-13)$$

La variation d'énergie électronique $dE_v^{k \rightarrow 0}$ traduisant la tendance du système à se relaxer du $k^{\text{ème}}$ état excité vers l'état fondamental par une réorganisation électronique $\delta \rho_v^k$ est donc approximativement donnée par l'équation (9-14).

$$dE_v^{k \rightarrow 0} = \int \frac{\delta E_v^0}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] \delta \rho_v^k(\vec{r}) d\vec{r} = \int \lambda_k(\vec{r}) \delta \rho_v^k(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-14)$$

Soit $\Delta\lambda_{k/0}$ l'écart du potentiel chimique local λ_k au potentiel chimique global μ_0 du système dans son état fondamental :

$$\Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) = \lambda_k(\vec{r}) - \mu_0 \quad (9-15)$$

La variation d'énergie $dE_v^{k \rightarrow 0}$ s'écrit alors :

$$dE_v^{k \rightarrow 0} = \mu_0 \int \delta\rho_v^k(\vec{r}) d\vec{r} + \int \Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) \delta\rho_v^k(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-16)$$

Si l'on admet que cette expression, bien qu'inexacte, traduit correctement la volonté du système de relaxer vers l'état fondamental, $dE_v^{k \rightarrow 0}$ doit être négatif pour traduire l'abaissement de l'énergie électronique lors du processus de relaxation.

Dans le cas d'une relaxation physique, le nombre d'électrons du système reste constant et $dE_v^{k \rightarrow 0}$ se simplifie en :

$$dE_v^{k \rightarrow 0} = \int \Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) \delta\rho_v^k(\vec{r}) d\vec{r} \quad (9-17)$$

$dE_v^{k \rightarrow 0}$ est d'autant plus négatif que la densité électronique diminue dans les zones où le potentiel chimique local λ_k est supérieur à μ_0 et augmente dans les zones où λ_k est inférieur à μ_0 . Ainsi, lorsqu'un système dans son k^{ème} état excité relaxe vers l'état fondamental, il y transfert de densité électronique des zones où $\Delta\lambda_{k/0} > 0$ vers les zones où $\Delta\lambda_{k/0} < 0$.

Au cours d'une réaction photochimique entre deux partenaires, il est très courant qu'une partie de la réaction se déroule sur une surface d'énergie potentielle excitée et se termine sur la surface d'énergie potentielle fondamentale après passage par une intersection conique. Le chemin de la réaction constitue donc en quelque sorte un chemin privilégié pour la relaxation du système excité. Pour le partenaire qui réagit à l'état excité, la variation d'énergie traduisant la relaxation induite par la réaction chimique est approximativement donnée par (9-16). Le premier terme du membre de droite traduit alors le transfert de charge entre le partenaire à l'état excité et le partenaire à l'état fondamental. Le second terme gouverne quant à lui la sélectivité de la réaction. L'interaction la plus favorable des deux partenaires est celle qui conduit à un transfert de charge du partenaire à l'état fondamental vers les sites du partenaire excité tels que $\Delta\lambda_{k/0} < 0$, et au contraire un transfert de charge des sites du partenaire excité tels que $\Delta\lambda_{k/0} > 0$ vers le partenaire fondamental. Ainsi, le descripteur local $\Delta\lambda_{k/0}$ permet de rendre compte du caractère nucléophile

ou électrophile des sites d'un système dans son $k^{\text{ème}}$ état excité : les sites tels que $\Delta\lambda_{k/0} < 0$ sont électrophiles, et ceux pour lesquels $\Delta\lambda_{k/0} > 0$, nucléophiles.

9.1.3. Evaluation de ce potentiel chimique local

D'après ce qui précède, un moyen de rationaliser la réactivité d'un système dans un état excité est de parvenir à évaluer le descripteur local de réactivité $\Delta\lambda_{k/0}$. Par définition :

$$\Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) = \lambda_k(\vec{r}) - \mu_0 \quad (9-18)$$

En introduisant (9-13) dans (9-18), on obtient cette nouvelle expression pour $\Delta\lambda_{k/0}$:

$$\Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) = \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] - \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^0] \quad (9-19)$$

Par application du théorème de Taylor, $\frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k]$ peut s'écrire comme la somme infinie:

$$\begin{aligned} \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] &= \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^0] + \int \frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')} [\rho_v^0] \Delta\rho_0^k(\vec{r}') d\vec{r}' \\ &+ \frac{1}{2!} \iint \frac{\delta^3 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}') \delta \rho(\vec{r}'')} [\rho_v^0] \Delta\rho_0^k(\vec{r}') \Delta\rho_0^k(\vec{r}'') d\vec{r}' d\vec{r}'' \\ &+ \dots \end{aligned} \quad (9-20)$$

$$\text{avec } \Delta\rho_0^k(\vec{r}) = \rho_v^k(\vec{r}) - \rho_v^0(\vec{r}) \quad (9-21)$$

Dans le cas des premiers états excités on peut considérer que ρ_v^k est suffisamment proche de ρ_v^0 pour qu'une troncature de la série de Taylor de (9-20) au premier ordre donne une bonne

approximation de $\frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k]$. Arbitrairement, on considèrera que cette approximation est

valable pour $1 \leq k \leq 3$:

$$1 \leq k \leq 3, \quad \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^k] \approx \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r})}[\rho_v^0] + \int \frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')} [\rho_v^0] \Delta\rho_0^k(\vec{r}') d\vec{r}' \quad (9-22)$$

L'introduction de (9-22) dans (9-19) conduit à l'expression suivante du descripteur $\Delta\lambda_{k/0}$ dans le cas des premiers états excités :

$$1 \leq k \leq 3, \quad \Delta\lambda_{k/0}(\vec{r}) \approx \int \frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')} [\rho_v^0] \Delta\rho_0^k(\vec{r}') d\vec{r}' \quad (9-23)$$

Une expression usuelle de la dérivée fonctionnelle seconde de la fonctionnelle de Hohenberg-Kohn par rapport à la densité électronique, qui n'est autre que le noyau $\eta(\vec{r}, \vec{r}')$ de la dureté, est donnée par :

$$\frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')} [\rho_v^0] = \eta(\vec{r}, \vec{r}') = \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + R(\vec{r}, \vec{r}') \quad (9-24)$$

où le premier terme du membre de droite traduit la contribution coulombienne et $R(\vec{r}, \vec{r}')$ les contributions cinétique, d'échange et de corrélation.

Liu et al.³² ont montré que la contribution $R(\vec{r}, \vec{r}')$ est souvent négligeable devant la contribution coulombienne et qu'un bon modèle de $\frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')}$ est donné par :

$$\frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\vec{r}) \delta \rho(\vec{r}')} [\rho_v^0] = \eta(\vec{r}, \vec{r}') \approx \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + C \quad (9-25)$$

où C est une constante.

Ainsi, pour les premiers états excités, une expression simplifiée de $\Delta \lambda_{k/0}$ est donnée par :

$$1 \leq k \leq 3, \Delta \lambda_{k/0}(\vec{r}) \approx \int \frac{\Delta \rho_0^k(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (9-26)$$

9.1.4. Cas du premier état excité : le potentiel dual

Dans la suite de ce chapitre, nous allons nous intéresser plus spécifiquement à la réactivité d'un système dans son premier état excité. L'équation (9-26) prend alors la forme suivante :

$$\Delta \lambda_{1/0}(\vec{r}) \approx \int \frac{\Delta \rho_0^1(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (9-27)$$

$$\text{où } \Delta \rho_0^1(\vec{r}) = \rho_v^1(\vec{r}) - \rho_v^0(\vec{r}) \quad (9-28)$$

Suite à la publication de la règle de Grochala, Albrecht, Hoffmann³³ évoquée au chapitre précédent, P. W. Ayers et R. G. Parr³⁴ ont montré qu'une expression approchée de la densité électronique d'un système dans son premier état excité ($\rho_{v,N}^1$) pouvait être construite à partir de la densité électronique de l'état fondamental ($\rho_{v,N}^0$), de la densité du radical cation ($\rho_{v,N-1}^0$) et de celle du radical anion ($\rho_{v,N+1}^0$) :

$$\rho_{v,N}^1(\vec{r}) \approx \rho_{v,N+1}^0(\vec{r}) + \rho_{v,N-1}^0(\vec{r}) - \rho_{v,N}^0(\vec{r}) \quad (9-29)$$

d'où :

$$\Delta\rho_0^1(\vec{r}) \approx \rho_{v,N+1}^0(\vec{r}) + \rho_{v,N-1}^0(\vec{r}) - 2\rho_{v,N}^0(\vec{r}) \quad (9-30)$$

Or dans le cadre de la DFT, on peut exprimer $\rho_{v,N-1}^0$ et $\rho_{v,N+1}^0$ en fonction de $\rho_{v,N}^0$ et des fonctions de Fukui $f_{v,N}^-$ et $f_{v,N}^+$ définies au chapitre 4 :

$$\rho_{v,N+1}^0(\vec{r}) \approx \rho_{v,N}^0(\vec{r}) + f_{v,N}^+(\vec{r}) \quad (9-31)$$

$$\rho_{v,N-1}^0(\vec{r}) \approx \rho_{v,N}^0(\vec{r}) - f_{v,N}^-(\vec{r}) \quad (9-32)$$

Les équations (9-31) et (9-32) permettent d'obtenir une expression de $\Delta\rho_0^1$ en fonction de $f_{v,N}^+$ et

$f_{v,N}^-$:

$$\Delta\rho_0^1(\vec{r}) \approx f_{v,N}^+(\vec{r}) - f_{v,N}^-(\vec{r}) \quad (9-33)$$

Or la différence $f_{v,N}^+(\vec{r}) - f_{v,N}^-(\vec{r})$ constitue une expression approchée du descripteur dual canonique $f_{v,N}^{(2)}$, d'où :

$$\Delta\rho_0^1(\vec{r}) \approx f_{v,N}^{(2)}(\vec{r}) \quad (9-34)$$

Puisque $f_{v,N}^{(2)}$ peut être vu comme la variation de densité électronique induite par la promotion d'un électron de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée vers l'orbitale moléculaire la plus basse vacante, ce résultat est cohérent.

Une expression approchée de $\Delta\lambda_{1/0}$ est donc donnée par :

$$\Delta\lambda_{1/0}(\vec{r}) \approx V^{[f^{(2)}]}(\vec{r}) \quad (9-35)$$

$$\text{avec } V^{[f^{(2)}]}(\vec{r}) = \int \frac{f^{(2)}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}', \quad (9-36)$$

où $f^{(2)}$ est le descripteur dual canonique du système dans son état fondamental lorsqu'il est soumis à un potentiel externe v . $V^{[f^{(2)}]}$ est le potentiel électrostatique créé par le descripteur dual canonique ; c'est pourquoi dans la suite il sera appelé potentiel dual.

Compte-tenu de ce qui a été dit dans la section 9.1.2, les sites correspondant à une valeur positive du potentiel dual sont des sites nucléophiles du système dans son premier état excité, tandis que les sites où le potentiel dual est négatif sont électrophiles.

On peut s'attendre d'après l'expression (9-36) à ce que le descripteur dual canonique et le potentiel dual aient la même allure.³⁵ En effet, le potentiel dual au point \vec{r} est en quelque sorte la somme pondérée du descripteur dual aux autres points \vec{r}' . Puisque le coefficient de pondération est positif et d'autant plus grand que \vec{r}' est proche de \vec{r} , les valeurs du descripteur dual au voisinage de \vec{r} contribuent plus au potentiel dual que les valeurs aux points qui en sont éloignés. Ceci constitue une justification a posteriori de l'utilisation de l'opposé du descripteur dual pour expliquer la réactivité du premier état excité.³⁶

Ainsi, au cours d'une réaction photochimique mettant en jeu un partenaire dans son premier état excité et un partenaire dans son état fondamental, la meilleure approche est celle qui conduit à une maximisation des interactions entre sites nucléophiles de l'un et sites électrophiles de l'autre, et vice versa ; c'est-à-dire l'approche conduisant à l'interaction des zones positives (négatives) du potentiel dual du partenaire excité avec les zones positives (négatives) du descripteur dual du partenaire dans son état fondamental. A l'inverse, une interaction entre une zone positive (négative) du potentiel dual du partenaire excité avec une zone négative (positive) du descripteur dual du partenaire dans son état fondamental est une interaction défavorable. Ce résultat est résumé dans le Tableau 9-1.

Tableau 9-1. Caractère favorable ou défavorable des interactions entre un partenaire dans son premier état excité et un partenaire dans son état fondamental selon le signe relatif du potentiel dual et du descripteur dual.

$V^{[f^{(2)}]}(\vec{r})$ du partenaire dans son 1 ^{er} état excité		$f^{(2)}(\vec{r})$ du partenaire dans son état fondamental		Nature de l'interaction
Signe	Réactivité	Signe	Réactivité	
+	nucléophile	+	électrophile	favorable
-	électrophile	+	électrophile	défavorable
+	nucléophile	-	nucléophile	défavorable
-	électrophile	-	nucléophile	favorable

9.2. Application au cas de la formation des dimères de bases pyrimidiques

A partir de l'exploitation du potentiel dual défini précédemment, les différents taux de formation des dimères de bases pyrimidiques ont pu en partie être rationalisés en termes d'interactions primaires et secondaires favorables ou défavorables entre les bases en interaction. L'objectif de cette section est de présenter ces résultats.

9.2.1. Méthodes de calcul

La géométrie de la thymine, de la cytosine et du tautomère imine de la cytosine ont dans un premier temps été optimisés par DFT au niveau B3LYP/6-311G(d,p) à l'aide du logiciel Gaussian 03.³⁷ Puis pour chacune des trois bases le descripteur dual a été évalué en chaque point à partir des équations (4-54), (4-122) et (4-123), c'est-à-dire en négligeant la relaxation orbitale. Le potentiel dual a alors été calculé à partir de l'équation (9-36).

9.2.2. Nature électrophile ou nucléophile des sites réactionnels

Le signe du descripteur dual, cela a été vu au chapitre 4, renseigne sur le caractère nucléophile ou électrophile d'un site réactionnel pour un système dans son état fondamental. Ainsi, un site correspondant à une valeur positive du descripteur dual est plus électrophile que nucléophile, et un site associé à une valeur négative du descripteur dual à un site plus nucléophile qu'électrophile. Sur la Figure 1 sont représentés les descripteurs duals de la thymine, de la cytosine et du tautomère imine de la cytosine.

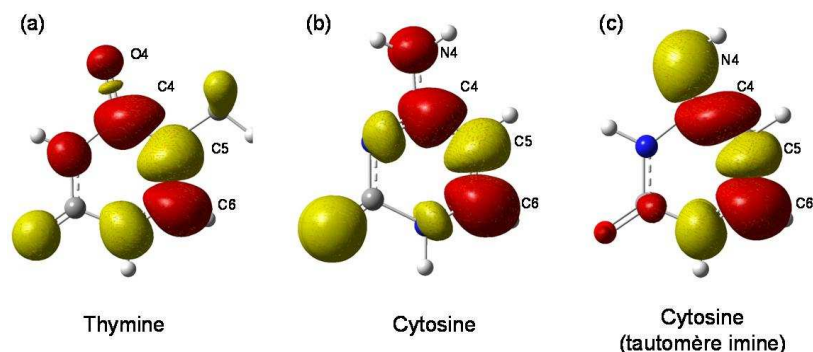


Figure 9-1. Descripteurs duals canoniques de la thymine (a), de la cytosine (b) et du tautomère imino de la cytosine (c). Les zones rouges correspondent à des valeurs positives du descripteur dual et les zones jaunes à des zones négatives.

Quelle que soit la base pyrimidique, il apparaît qu'à l'état fondamental le carbone C5 est un site réactionnel nucléophile tandis que le carbone C6 est un site qui réagit préférentiellement en tant qu'électrophile. Quant au carbone C4, il s'agit d'un site électrophile, en accord avec le fait qu'il puisse subir des additions nucléophiles, comme c'est le cas dans les réactions de désamination de la cytosine évoquées au chapitre 5. L'oxygène O4 de la thymine et l'azote N4 de la cytosine sont des sites électrophiles, au contraire de l'azote N4 du tautomère imino de la cytosine qui est plutôt nucléophile. Ainsi, il apparaît que les trois bases pyrimidiques présentent à l'état fondamental le même type de réactivité vis-à-vis de leur double liaison C5-C6. Par contre la réactivité à l'état fondamental de la liaison C4-O4 de la thymine semble différente de celle de la liaison C4-N4 du tautomère imine de la cytosine.

Le signe du potentiel dual renseigne quant à lui sur la nature électrophile ou nucléophile d'un site réactionnel d'un système dans son premier état excité. Un site correspondant à une valeur positive du potentiel dual est nucléophile et un site associé à une valeur négative du potentiel dual électrophile. Les potentiels duals de la thymine, de la cytosine et du tautomère imino de la cytosine sont représentés sur la Figure 9-2.

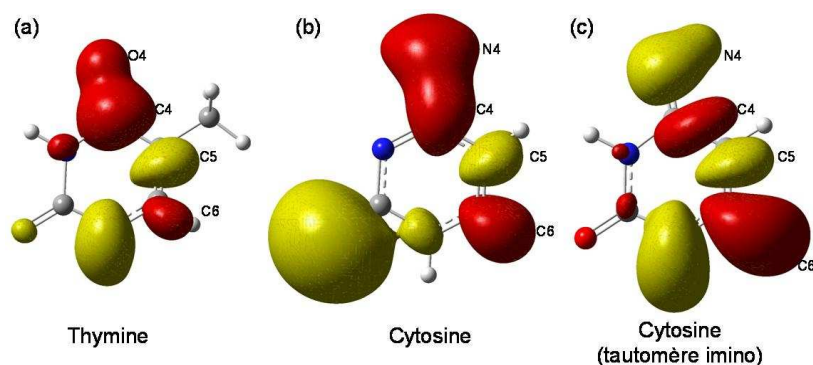


Figure 9-2. Potentiels duals de la thymine (a), de la cytosine (b) et du tautomère imino de la cytosine (c). Les zones rouges correspondent à des valeurs positives du potentiel dual et les zones jaunes à des zones négatives.

Pour chaque base on peut remarquer la grande similitude entre l'allure du descripteur dual et celle du potentiel dual. En effet, dans les trois bases, le carbone C5 est associé à un potentiel dual négatif et les carbones C6 et C4 à un potentiel dual positif. Quant à l'oxygène O4 de la thymine et l'azote N4 de la cytosine, ils correspondent à une zone positive du potentiel dual tandis que l'azote N4 du tautomère imino de la cytosine est associé à une valeur négative du potentiel dual. Puisque les zones positives (négatives) du descripteur dual correspondent à des sites électrophiles (nucléophiles) à l'état fondamental et les zones positives (négatives) du potentiel dual à des sites

nucléophiles (électrophiles) au premier état excité, ceci signifie que la réactivité des sites des bases pyrimidiques au premier état excité est inversée par rapport à ce qu'elle est à l'état fondamental.

9.2.3. Interactions primaires

On peut considérer que les dimères de bases pyrimidiques résultent de l'interaction entre une base pyrimidique dans son premier état excité et la base pyrimidique adjacente dans son état fondamental. Sur la Figure 9-3 sont représentées les interactions entre le potentiel dual de la base excitée et le descripteur dual de la base à l'état fondamental dans le cas de la formation des huit photoproduits présentés aux chapitres 1 et 8. De façon arbitraire, il a été choisi de considérer que c'est la base située à l'extrémité 3' qui est excitée et la base à l'extrémité 5' qui réagit à l'état fondamental. Compte-tenu de la très forte ressemblance entre l'allure du descripteur dual d'un système et celle de son potentiel dual, les mêmes résultats auraient été obtenus en considérant que c'est la base à l'extrémité 5' qui est excitée. Les photoproduits de type cyclobutadipyrimidines résultent de l'interaction entre les carbones C5 et C6 de la base à l'extrémité 5' avec les carbones C5 et C6 de la base à l'extrémité 3'. En ce qui concerne les photoproduits de type pyrimidine (6-4) pyrimidone, ils résultent de l'interaction entre les carbones C5 et C6 de la base à l'extrémité 5' et les atomes C4 et O4 de la base à l'extrémité 3' lorsqu'il s'agit d'une thymine, et des atomes C4 et N4 lorsqu'il s'agit d'une cytosine sous la forme tautomérique imino.

Dans le cas de la formation des quatre photoproduits de type cyclobutadipyrimidine, les deux interactions mises en jeu sont toutes les deux favorables. En effet, l'interaction entre les carbones C5 des deux bases correspond à une interaction entre une zone positive du descripteur dual et une zone positive du potentiel dual, c'est-à-dire à une interaction entre le carbone C5 nucléophile de la base dans son état fondamental et le carbone C5 électrophile de la base dans son premier état excité. Quant à l'interaction entre les carbones C6 des deux bases, elle correspond à une interaction entre une zone négative du descripteur dual et une zone négative du potentiel dual, c'est-à-dire à une interaction entre le carbone C6 électrophile de la base dans son état fondamental et le carbone C6 nucléophile de la base dans son premier état excité.

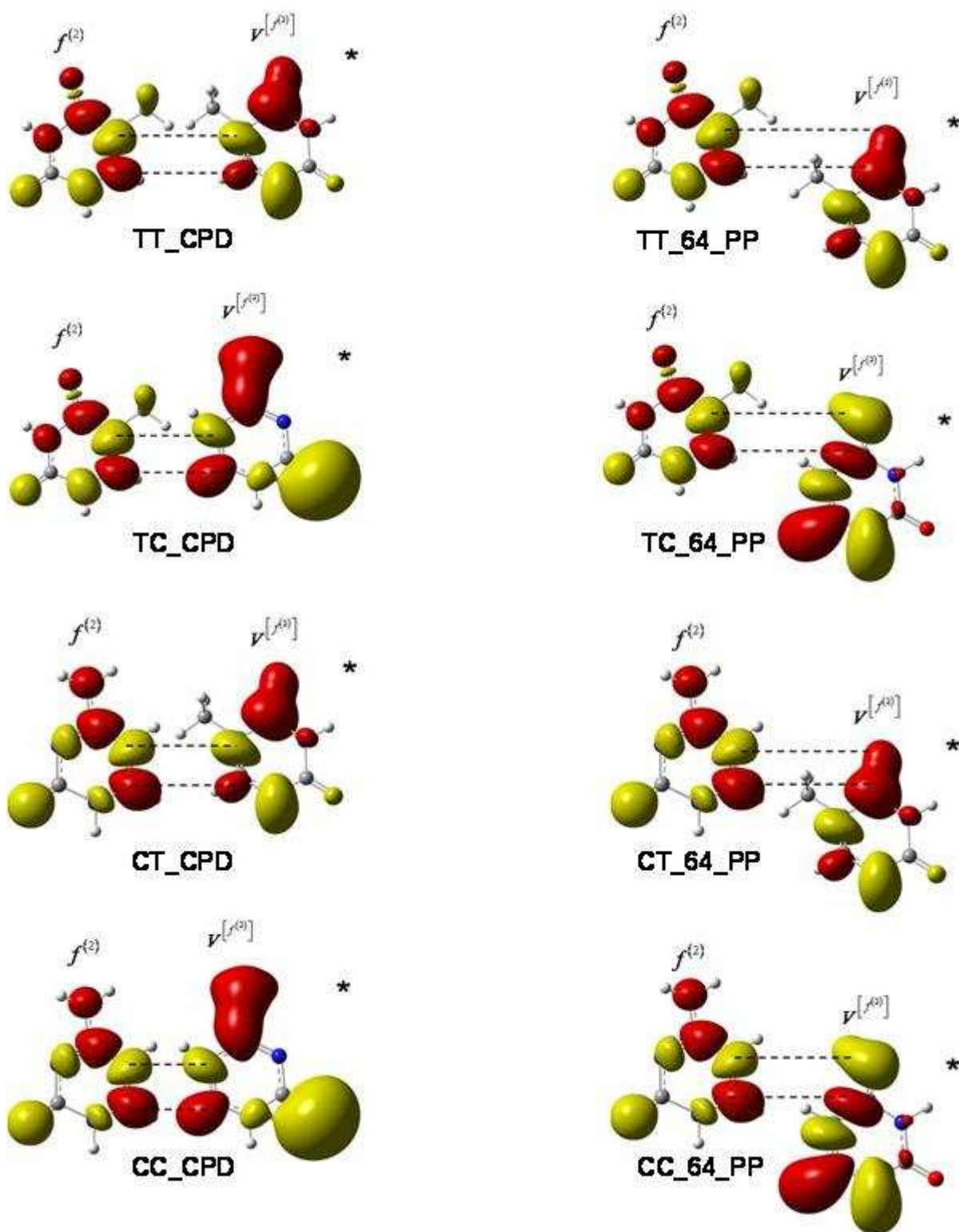


Figure 9-3. Interactions mises en jeu lors de la formation des dimères de bases pyrimidiques. Les bases excitées sont repérées par le symbole *. Le descripteur représenté (descripteur dual ou potentiel dual) est indiqué dans chaque cas au-dessus de la base. Les interactions qui vont conduire à la formation de liaisons covalentes sont schématisées par des tirets.

De la même façon, la formation des photoproduits TC_64_PP et CC_64_PP met également en jeu deux interactions favorables entre le carbone C5 de la base à l'extrémité 5' et l'azote N4 du

tautomère imine de la cytosine située à l'extrémité 3', ainsi qu'entre le carbone C6 de la base à l'extrémité 5' et le carbone C4 du tautomère imine de la cytosine. Au contraire, la formation des photoproduits TT_64_PP et CT_64_PP met en jeu une interaction favorable entre le carbone C6 de la base à l'extrémité 5' et le carbone C4 de la thymine à l'extrémité 3', et une interaction défavorable entre le carbone C5 de la base à l'extrémité 5' et l'oxygène O4 de la thymine à l'extrémité 3'. Cette interaction défavorable correspond à une interaction entre deux sites nucléophiles. Ceci peut expliquer pourquoi aux sites bipyrimidiques impliquant une thymine à l'extrémité 3' le photoproduit de type pyrimidine (6-4) pyrimidone, issu d'une interaction favorable et d'une interaction défavorable se forme en bien plus faibles quantités que le cyclobutadipyrimidine correspondant, issu de deux interactions favorables.

9.2.4. Interactions secondaires

Dans l'ADN, l'orientation relative entre deux bases pyrimidiques adjacentes est fixée. Ainsi les plans définis par les noyaux pyrimidiques sont presque parallèles et il y a un certain recouvrement entre les deux bases. Ceci peut conduire à des interactions secondaires lors de la formation des dimères de bases pyrimidiques qui sont représentées sur la Figure 9-4 dans le cas des sites bipyrimidiques auxquels le produit CPD et le produit 6-4 PP résultent de deux interactions favorables. En effet, à ces sites, le caractère favorable ou défavorable des éventuelles interactions secondaires peut être à l'origine du fait que le produit 6-4 PP se forme plus difficilement que le produit CPD correspondant.

Dans le cas de la formation des cyclobutadipyrimidines TC_CPD et CC_CPD, quatre interactions secondaires peuvent s'établir en plus des interactions primaires conduisant au cyclobutane : une première entre l'oxygène O4 ou l'azote N4 de la base à l'extrémité 5' et l'azote N4 de la cytosine à l'extrémité 3', une seconde entre les carbones C4 des deux bases, une troisième entre les oxygènes portés par les carbones C2 des deux bases et enfin une quatrième entre les azotes N1 des deux bases. Chacune de ces quatre interactions est favorable puisqu'elle correspond soit à une interaction entre une zone positive du descripteur dual (électrophile) et une zone positive du potentiel dual (nucléophile), soit à une interaction entre une zone négative du descripteur dual (nucléophile) et une zone négative du potentiel dual (électrophile).

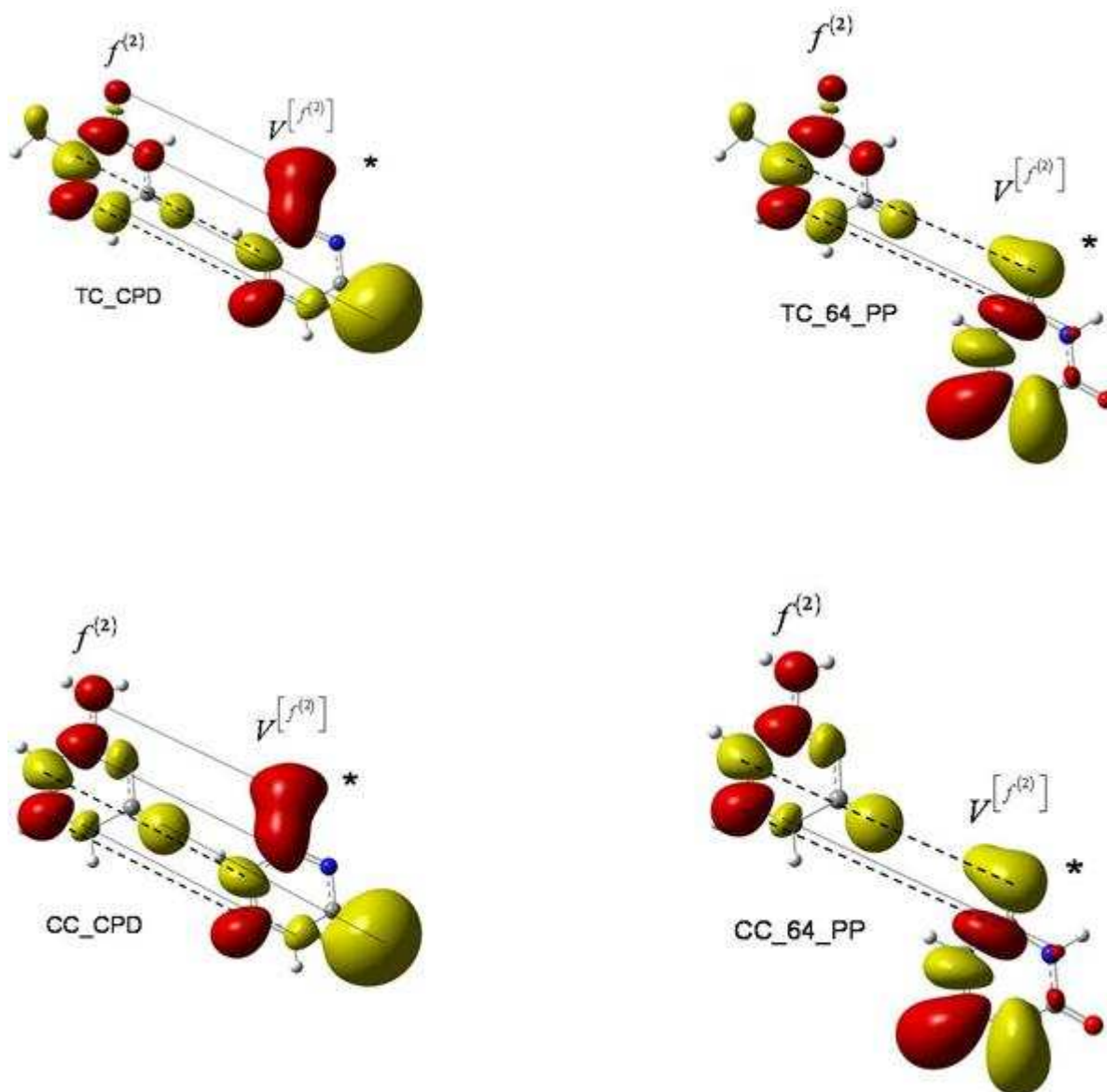


Figure 9-4. Interactions primaires et secondaires mises en jeu lors de la formation des dimères de bases pyrimidiques TC_CPD, TC_64_PP, CC_CPD et CC_64_PP. Les bases excitées sont repérées par le symbole *. Le descripteur représenté (descripteur dual ou potentiel dual) est indiqué dans chaque cas au-dessus de la base. Les interactions primaires, qui conduisent à la formation de liaisons covalentes sont schématisées par des tirets et les interactions secondaires par des pointillés.

Dans le cas de la formation des pyrimidine (6-4) pyrimidones TC_64_PP et CC_64_PP, une seule interaction secondaire peut s'établir en plus des deux interactions primaires favorables : entre l'azote N1 de la base à l'extrémité 5' et l'azote N3 de la base à l'extrémité 3'. Compte-tenu de la contribution de l'azote N3 au potentiel dual, cette interaction secondaire est très faiblement favorable.

Un nombre d'interactions secondaires favorables plus important dans le cas des photoproduits TC_CPD et CC_CPD que dans le cas des photoproduits TC_64_PP et CC_64_PP peut expliquer qu'aux sites bipyrimidiques 5'-TC-3' et 5'-CC-3' les cyclobutadipyrimidines se forment préférentiellement aux pyrimidine (6-4) pyrimidones correspondantes.

Conclusion

Dans ce chapitre, un nouveau descripteur local de réactivité a été développé, qui paraît pertinent pour décrire la réactivité des sites réactionnels d'un système dans un de ces premiers états excités. Il est basé sur l'idée que lors d'une réaction photochimique un des facteurs qui dirige la réaction est le fait de permettre la relaxation du système excité vers son état fondamental. Ce descripteur a été exploité afin de rationaliser les différents taux de formation des dimères de bases pyrimidiques. Il apparaît que tous les photoproduits de type cyclobutadipyrimidine résultent de deux interactions favorables entre les deux bases pyrimidiques impliquées. En ce qui concerne les pyrimidine (6-4) pyrimidones, lorsqu'à l'extrémité 5' se situe une cytosine sous une forme tautomérique imino, le photoproduit est issu de deux interactions favorables tandis que lorsqu'il s'agit d'une thymine une des deux interactions est défavorable. Ceci est dû au fait que l'oxygène porté par le carbone C4 d'une thymine et l'azote porté par le carbone C4 d'une cytosine sous forme imino ont des réactivités inversées. Ceci peut expliquer que les photoproduits TT_64_PP et CT_64_PP se forment en quantités bien moindre que les photoproduits TT_CPD et CT_CPD correspondants. Le fait qu'aux sites bipyrimidiques 5'-TC-3' et 5'-CC-3' les photoproduits pyrimidine (6-4) pyrimidones se forment plus difficilement que les cyclobutanes correspondants, alors que tous sont issus d'interactions favorables au niveau des sites impliqués dans la formation des cycles cyclobutane ou azétidine est imputé à un plus grand nombre d'interactions secondaires favorables dans le cas des cyclobutadipyrimidines. Le fait que les thymines apparaissent plus réactives que les cytosines vis-à-vis de la formation des photoproduits de type cyclobutadipyrimidines ne peut être expliqué par le descripteur dual canonique et le potentiel dual car ce ne sont pas des descripteurs de réactivité « size-consistent ». De la même façon que le descripteur dual grand canonique est plus pertinent que le descripteur dual canonique pour comparer la réactivité de sites appartenant à des molécules différentes, on peut imaginer à l'avenir de développer un équivalent du potentiel dual dans l'ensemble grand canonique.

Références

-
- ¹ T. Douki, A. Reynaud-Angelin, J. Cadet, et E. Sage, « Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. », *Biochemistry* 2003, 42, 9221-9226.
- ² T. Douki, et J. Cadet « Individual determination of the yield of the main UV-induced dimeric pyrimidine photoproducts in DNA suggests a high mutagenicity of CC photolesions. », *Biochemistry* 2001, 40, 2495-2501.
- ³ S. Courdavault, C. Baudouin, M. Charveron, B. Canghilem, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations », *DNA Repair* 2005, 4, 836-844.
- ⁴ S. Mouret, C. Baudouin, M. Charveron, A. Favier, J. Cadet et T. Douki, « Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. » *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 13765-13770.
- ⁵ P. Hohenberg et W. Kohn, « Inhomogeneous Electron Gas », *Phys. Rev.* 1964, 136, B864-B871.
- ⁶ O. Gunnarson et B. Lundquist, « Exchange and correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density functional formalism », *Phys. Rev. B* 1976, 13, 4274-4298.
- ⁷ H. Englisch et R. Englisch, « Hohenberg-Kohn theorem and non-v-representable densities », *Physica A* 1983, 121, 253-268.
- ⁸ D. Sengupta, A. K. Chandra et M. T. Nguyen, « Regioselectivity of oxetane Formation in the Photocycloaddition of Lowest (n,π^*) State of Carbonyl Compounds. Interpretation Using Local Softness », *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6404-6406.
- ⁹ F. Mendez et M. A. Garcia-Garibay, « A Hard-Soft Acid-Base and DFT Analysis of Singlet-Triplet Gaps and the Addition of Singlet Carbenes to Alkenes », *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7061-7066.
- ¹⁰ E. Chamorro, P. Pérez, M. Duque, F. De Proft et P. Geerlings, « Dual descriptors within the framework of spin-polarized density functional theory », *J. Chem. Phys.* 2008, 129, 064117.
- ¹¹ F. De Proft, S. Fias, C. Van Alsenoy et P. Geerlings, « Spin-polarized conceptual density functional theory study of the regioselectivity in the [2+2] photocycloadditions of enones to substituted alkenes », *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 6335-6343.
- ¹² B. Pinter, F. De Proft, T. Veszpremi et P. Geerlings, « Regioselectivity in the [2+2] cycloaddition reaction of triplet carbonyl compounds to substituted alkenes (Paterno-Buchi reaction): A spin-polarized conceptual DFT approach », *J. Chem. Sciences* 2005, 117, 561-571.

- ¹³ P. Jaque, A. Toro-Labbé, P. Geerlings et F. De Proft, « Theoretical Study of the Regioselectivity of [2+2] Photocycloaddition Reactions of Acrolein with Olefins », *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 332-344.
- ¹⁴ M. Galván, A. Vela et J. L. Gázquez, « Chemical Reactivity in Spin-Polarized Density Functional Theory », *J. Phys. Chem.* 1988, 92, 6470-6474.
- ¹⁵ M. Galván et R. Vargas, « Spin Potential in Kohn-Sham Theory », *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 1625-1630.
- ¹⁶ R. Vargas et M. Galván, « On the Stability of Half-Filled Shells », *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 14651-14654.
- ¹⁷ R. Vargas, M. Galván et A. Vela, « Singlet-Triplet Gaps and Spin Potentials », *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 3134-3140.
- ¹⁸ T. K. Ghanty et S. K. Ghosh, « Spin-Polarized Generalization of the Concepts of Electronegativity and Hardness and the Description of Chemical Binding », *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3943-3948.
- ¹⁹ P. K. Chattaraj et A. Poddar, « A Density Functional Treatment of Chemical Reactivity and the Associated Electronic Structure Principles in the Excited Electronic States », *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 9944-9948.
- ²⁰ P. K. Chattaraj et A. Poddar, « Chemical Reactivity and Excited-State Density Functional Theory », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 1274-1275.
- ²¹ P. K. Chattaraj et A. Poddar, « Molecular Reactivity in the Ground and Excited States through Density-Dependent Local and Global Reactivity Parameters », *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 8691-8699.
- ²² M. Petersilka, U. J. Grossman et E. K. U. Gross, « Excitations Energies from Time-Dependant Density Functional Theory », *Phys. Rev. Lett.* 1996, 76, 1212-1215.
- ²³ M. A. L. Marques et E. K. U. Gross, « Time-Dependant Density Functional Theory », *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2004, 55, 427-455.
- ²⁴ B. M. Deb et P. K. Chattaraj, « Quantum fluid density functional theory of time-dependent phenomena : ion-atom collision », *Chem. Phys. Lett.* 1988, 148, 550-556.
- ²⁵ B. M. Deb et P. K. Chattaraj, « Density-functional and hydrodynamical approach to ion-atom collision through a new generalized nonlinear Schrödinger equation », *Phys. Rev. A* 1989, 39, 1696-1713.
- ²⁶ B. M. Deb, P. K. Chattaraj et S. Mishra, « Time-dependent quantum-fluid density-functional study of high energy proton-helium collisions », *Phys. Rev. A* 1991, 43, 1248-1257.

- ²⁷ P. K. Chattaraj, « Quantum fluid density functional theory of helium atom in an intense laser field », *Int. J. Quantum. Chem.* 1992, 41, 845-859.
- ²⁸ B. K. Dey et B. M. Deb, « Time-dependent quantum fluid dynamics of the photoionization of the He atom under an intense laser field », *Int. J. Quantum Chem.* 1995, 56, 707-732.
- ²⁹ P. K. Chattaraj et S. Sengupta, « Dynamics of Chemical Reactivity Indices for Many-Electron System in Its Ground and Excited State », *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 7893-7900.
- ³⁰ P. K. Chattaraj, S. Sengupta et A. Poddar, « Quantum Fluid Density Functional Theory of Time-Dependent Processes », *Int. J. Quantum Chem.* 1998, 69, 279-291.
- ³¹ M. Lévy et A. Nagy, « Variational Density-Functional Theory for an Individual Excited State », *Phys. Rev. Lett.* 1999, 83, 4361-4364.
- ³² S. Liu, F. De Proft et R. G. Parr, « Simplified Models for Hardness Kernel and Calculations of Global Hardness », *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 6991-6997.
- ³³ W. Grochala, A. C. Albrecht et R. Hoffmann, « Remarkably Simple Relationship Connecting the Calculated Geometries of Isomolecular States of Three Different Multiplicities », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 2195-2203.
- ³⁴ P. W. Ayers et R. G. Parr, « A theoretical Perspective on the Bond Length Rule of Grochala, Albrecht, and Hoffmann », *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 2211-2220.
- ³⁵ C. Morell, V. Labet, H. Chermette, P. W. Ayers, F. De Proft, P. Geerlings et A. Grand, « Characterization of the Chemical Behaviour of the Low Excited States through a Local Chemical Potential », à soumettre.
- ³⁶ P. W. Ayers, C. Morell, F. De Proft et P. Geerlings, « Understanding the Woodward-Hoffmann rules by using changes in electron density », *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 8240-8247.
- ³⁷ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

Conclusion générale et perspectives

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur les mécanismes réactionnels de formation de certaines lésions de l'ADN et sur les causes des différences de réactivité observées entre différentes bases nucléiques vis-à-vis de la formation d'une même lésion. Nous avons pour cela privilégié les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et avons utilisé de façon complémentaire des méthodes quantitatives permettant de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires, et la DFT conceptuelle, modèle qualitatif de la réactivité chimique. A partir de l'étude de ces cas particuliers, de nouveaux outils ont pu être proposés pour étudier la réactivité chimique, notamment en ce qui concerne l'étude des mécanismes concertés asynchrones et celle de la réactivité des systèmes moléculaires dans un état excité.

1. Concernant les lésions de l'ADN étudiées

Les formations de trois types de lésions ont été étudiées :

- la désamination spontanée de la cytosine et de ses dérivés
- les lésions tandem G^AT et T^AG
- les dimères de bases pyrimidiques

Au chapitre 5, un mécanisme réactionnel de type addition-élimination a été proposé pour expliquer la réaction de désamination spontanée de la cytosine. Ce mécanisme est en accord avec les principales caractéristiques cinétiques connues de la réaction, lorsque la base est sous la forme d'un nucléoside, d'un nucléotide ou qu'elle est impliquée dans un simple brin d'ADN. Il a nécessité

la modélisation du milieu aqueux par un continuum diélectrique ainsi que par l'introduction explicite de deux molécules d'eau afin de décrire correctement l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme proposé : l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine assistée par une seconde molécule d'eau du milieu environnant. Le fait que l'obtention de la structure du réactant, identifié par exploitation du profil de force de réaction, ait nécessité une optimisation de géométrie sous contraintes suggère qu'il pourrait être intéressant d'étudier le même mécanisme en introduisant non pas deux mais trois molécules d'eau explicites dans le système moléculaire. On peut envisager dans un futur proche d'étudier la réaction de désamination de la cytosine dans un double brin d'ADN. Il sera alors probablement nécessaire d'introduire dans le système modèle la guanine du brin complémentaire afin de prendre en compte la nécessité de briser localement le réseau de liaisons H pour permettre la réaction, et peut être les bases adjacentes de la cytosine pour rendre compte du faible accès des molécules d'eau à la cytosine. Afin d'obtenir un bon compromis entre exactitude et temps de calculs, il pourra alors être envisagé d'utiliser des méthodes hybrides QM/MM ou QM/QM'. L'évaluation de divers indices de réactivité issus de la DFT conceptuelle indique que si la 5-méthylcytosine et la 5,6-dihydrocytosine se désaminent spontanément plus vite que la cytosine, ceci provient d'une plus grande électrophilie locale de leur carbone C4. La réaction de désamination spontanée de la cytosine serait donc sous contrôle de transfert de charge.

Au chapitre 7, le mécanisme réactionnel de formation des lésions G[^]T et T[^]G a été étudié en modélisant le système par un dinucléoside monophosphate. Récemment, un mécanisme réactionnel avait déjà été proposé pour la formation des lésions A[^]T et T[^]A. Notre étude suggère que les lésions G[^]T et T[^]G peuvent se former selon le même mécanisme. Ce dernier, qui implique l'addition d'un radical électrophile au niveau du carbone C8 de la base purique, est compatible avec l'observation expérimentale que la guanine conduit plus facilement à des lésions que l'adénine. L'évaluation du descripteur dual canonique, un indice de réactivité locale récemment défini, a permis de rationaliser cette différence de réactivité : le carbone C8 de la guanine est plus réactif que celui de l'adénine vis-à-vis de la formation de ces lésions tandem car il est plus nucléophile qu'électrophile alors que celui de l'adénine est plus électrophile que nucléophile. Ce résultat renforce l'intérêt du caractère dual de ce descripteur. En effet, il permet d'exploiter ce dernier pour une comparaison de réactivité locale intermoléculaire alors qu'il est normalement défini pour une utilisation intramoléculaire.

Au chapitre 8, le mécanisme réactionnel de formation du photoproduit (6-4) au niveau d'un site bipyrimidique 5'-TT-3' a été étudié par DFT et TDDFT en modélisant à nouveau le système par un dinucléoside. Notre étude supporte l'hypothèse du passage par un intermédiaire réactionnel oxétane. La formation photochimique de ce dernier semblerait impliquer une intersection conique qu'il serait nécessaire de localiser à l'aide de calculs de type CASSCF. Cependant, notre étude ne permet pas d'expliquer le fait que les photoproduits (6-4) se forment si peu par rapport aux cyclobutadipyrimidines correspondants lorsqu'une thymine est impliquée à l'extrémité 3'. Ceci a conduit à la définition d'un indice de réactivité locale pertinent pour décrire la réactivité chimique des systèmes dans un état excité. Cet indice, présenté au chapitre 9 a été utilisé pour rationaliser les différents taux de formation des divers dimères de bases pyrimidiques. Ainsi, le fait qu'aux sites 5'-TT-3' et 5'-CT-3' les pyrimidine (6-4) pyrimidones (6-4 PP) se forment considérablement moins que les cyclobutadipyrimidines (CPD) correspondantes proviendrait du fait que la formation des CPD impliquent deux interactions primaires favorables tandis que celles des 6-4 PP implique une interaction primaire favorable et une interaction primaire défavorable. De plus, le fait qu'aux sites 5'-TC-3' et 5'-CC-3', les 6-4 PP se forment légèrement moins que les CPD correspondantes serait la conséquence de la présence d'interactions secondaires favorables dans le cas de la formation des CPD, qui seraient absentes dans le cas de la formation des 6-4 PP. Ces résultats suggèrent la présence d'une barrière d'activation sur la surface d'énergie potentielle excitée associée à la formation photochimique des intermédiaires oxétanes à partir des sites 5'-TT-3' et 5'-CT-3'. Cette barrière n'a malheureusement pas pu être mise en évidence par notre étude par TDDFT. Il serait donc nécessaire de confirmer ou d'infirmer cette proposition par une étude CASSCF.

2. Concernant les outils permettant d'étudier la réactivité chimique

L'étude de la réaction de désamination spontanée de la cytosine a conduit à une réflexion plus générale sur les mécanismes concertés asynchrones au chapitre 6. Ainsi, des particularités dans les profils de réaction tels qu'un épaulement d'énergie potentielle, plus de deux extrema de force de réaction ou encore un minimum de dureté décalé par rapport à l'état de transition pourraient être des indices de l'implication d'un mécanisme concerté asynchrone. Dans ce genre de mécanisme, l'état de transition de l'étape élémentaire n'est sans doute qu'un état de transition « apparent », qui n'a pas le même sens physique que l'état de transition d'un processus primitif. En particulier, il ne

semble y avoir aucune raison théorique pour que des principes de réactivité tels que le principe de dureté maximum ou encore le principe d'électrophilie minimum soient respectés dans le cas d'un mécanisme concerté asynchrone. De plus, l'étude des profils de réaction en fonction du nombre d'électrons dans le système moléculaire pourrait permettre de déterminer le nombre de processus primitifs composant un mécanisme concerté asynchrone. Ceci serait une conséquence directe du fait que dans le cas d'un processus simple la position de l'état de transition, au contraire de l'énergie d'activation, est indépendante du nombre d'électrons dans le système. Il est évident que toutes ces propositions doivent être examinées plus en détails à l'aide de nouveaux exemples.

La volonté de rationaliser les différents taux de formation photochimique des dimères de bases pyrimidiques a conduit à développer un nouvel indice de réactivité pertinent pour les systèmes moléculaires dans un état excité. Cet indice a été développé en exploitant le fait qu'au cours d'une réaction photochimique la réactivité du système dans un état excité doit constituer un chemin pour retourner à l'état fondamental. Dans le cas du premier état excité, cet indice correspond au potentiel électrostatique créé par le descripteur dual du système dans son état fondamental. Cet indice a permis de rationaliser différents types de sélectivité dans le cas de photocycloadditions [2+2]. Il serait intéressant de vérifier son utilité dans le cas d'autres réactions photochimiques. Ceci devrait être réalisé lors de nouvelles études pour des systèmes analogues mais aussi pour d'autres systèmes connus pour leur réactivité par voie photochimique.

Plus généralement, les indices de réactivité issus de la DFT conceptuelle se révèlent particulièrement bien adaptés à l'étude de la réactivité des bases nucléiques, que ce soit à l'état fondamental ou à l'état excité, pour un système à couches fermées ou un système à couche ouverte. Seuls quelques exemples ont été étudiés au cours de ce travail et il reste de nombreuses réactions à comprendre plus en détails. On notera également que le problème de la réactivité des bases de l'ADN peut également apporter beaucoup au développement de la chimie théorique en lui fournissant des exemples d'étude nombreux et variés.

